

Volume 36 | Number 1 | January-December 2024

# GCND

Giornale di  
Clinica  
Nefrologica e  
Dialisi



ABOUTSCIENCE

Il **Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi** è da oltre 30 anni un punto di riferimento per la comunità nefrologica italiana. Con la visione di essere di supporto alla mutiprofessionalità in nefrologia, GCND si è affermato come punto di incontro e di scambio tra specialisti in nefrologia, dialisi e trapianto e importanti associazioni di professionisti e di pazienti. GCND si caratterizza per i suoi contenuti specifici tra i quali cardionefrologia, epidemiologia e statistica, clinical management e social media, fondamenti del trapianto renale, umanizzazione delle cure, nefrologia di genere, nefrologia narrativa. In aggiunta, grande rilevanza viene riservata ad articoli di nefrologia infermieristica (in collaborazione con SIAN), a contributi specifici per la patologia del rene policistico (in collaborazione con AIRP) e a contributi dedicati al paziente nefrologico (in collaborazione con ANED).

### Indicizzazione

CNKI Scholar  
CrossRef  
DOAJ  
Ebsco Discovery Service  
Embase  
Google Scholar  
J-Gate  
OCLC WorldCat  
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)  
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)  
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)  
Scilit  
Scopus  
Transpose

### Processo editoriale

Peer review  
Gli articoli presentati al GCND vengono pubblicati dopo aver completato con esito positivo il processo di peer-review.

### Tempi di pubblicazione

Dalla sottomissione alla decisione finale: 6-8 settimane  
Dall'accettazione alla pubblicazione: 2 settimane

### Costi

I costi per la pubblicazione di articoli in modalità open access (Article Processing Charges - APC) sono a carico dell'autore e sono richiesti solo all'accettazione del manoscritto. Non ci sono costi di sottomissione o per articoli rifiutati, né costi aggiuntivi per lunghezza del manoscritto, presenza di figure a colori o file supplementari, inclusi i video. I costi di pubblicazione sono soggetti ad IVA in base alla normativa vigente.

### Open access e copyright

Gli articoli accettati sono pubblicati con licenza Creative Commons Attribution Non-Commercial (CC-BY-NC 4.0),

Per istruzioni agli autori complete e per l'invio dei manoscritti visitare il sito [www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

### COMITATO EDITORIALE

#### Editor in Chief

**Marco Lombardi**  
*Ospedale del Mugello e S.M. Annunziata - Firenze, Italy*

#### Coordinatori di sezione

**Franco Bergesio** | GCND per il pianeta  
*Firenze, Italy*

**Francesco Burrai** | Umanizzazione delle cure  
*Sassari, Italy*

**Adamasco Cupisti** | Nutrizione renale  
*Pisa, Italy*

**Anteo Di Napoli** | Epidemiologia e Statistica  
*Roma, Italy*

**Anna Laura Fantuzzi** | Nefrologia di genere  
*Modena, Italy*

**David Mariani** | Sane abitudini  
*Montecatini, Italy*

**Giuseppe Quintaliani** | Clinical Management and Social Media  
*Perugia, Italy*

**Maurizio Salvadori** | Fondamenti di trapianto renale  
*Firenze, Italy*

#### Collaborazioni scientifiche

**AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico**  
**Alessandra Boletta** - *Milano, Italy*  
**Francesco Scolari** - *Montichiari, Brescia, Italy*  
**Luisa Sternfeld Pavia** - *Milano, Italy*

**ANED Associazione Nazionale Emodializzati Onlus**  
**Patrizia Babini** - *Perugia, Italy*  
**Giuseppe Vanacore** - *Milano, Italy*

**SIAN Società Infermieri Area Nefrologica**  
**Mara Canzi** - *Pordenone, Italy*  
**Cinzia Fabbri** - *Bologna, Italy*

## ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl  
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)










### Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Informazioni editoriali  
[gcnd@aboutscience.eu](mailto:gcnd@aboutscience.eu)

Informazioni commerciali, supplementi e reprints  
Lucia Steele - email: [lucia.steele@aboutscience.eu](mailto:lucia.steele@aboutscience.eu)

Dati di pubblicazione  
eISSN: 2705-0076  
Pubblicazione continua  
Il volume 36 è pubblicato in data 31 Dicembre 2024  
Reg. Trib. Milano, 433 - 24/6/1988

- 1** Infective complications in the renal transplant recipients  
*Giuseppina Rosso, Maurizio Salvadori*
- 7** Nutritional therapy in chronic kidney disease  
*Antonio Santoro, Dino Gibertoni, Andrea Ambrosini, Ciro Esposito, Gianvincenzo Melfa, Federico Alberici, Giuseppe Vanacore*
- 14** Advanced CKD and gender: a multi-perspective and multi-dimensional vision  
*Anna Laura Fantuzzi, Elisa Berri, Lida Tartagliolne, Marcora Mandreoli, Rossella Giannini, Sara Dominjanni, Silvia Porreca*
-  **18** #AIRPforlife  
*Luisa Sternfeld Pavia*
-  **21** Voice of the patients  
*Luisa Sternfeld Pavia*
-  **23** Supporting couples with polycystic kidney disease in a preimplantation genetic diagnosis process  
*Daniela Zuccarello, Claudia Livi, Valentina Zicaro, Sara Communci, Ludovica Picchetta*
-  **29** Customization of hormone therapy in women with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): actionable strategies and future perspectives  
*Daniela Zuccarello, Claudia Livi, Valentina Zicaro, Sara Communci, Ludovica Picchetta, Martina Catania, Micaela Petrone, Liliana Italia De Rosa, Rebecca S. Degliuomini, Kristiana Kola, Chiara Lupi, Matteo Brambilla Pisoni, Stefano Salvatore, Massimo Candiani, Giuseppe Vezzoli, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi*
-  **36** Supporting complexity: the psychologist's role in multidisciplinary management of polycystic kidney disease  
*Sara Farinone, Martina Catania, Liliana Italia De Rosa, Kristiana Kola, Micaela Petrone, Matteo Brambilla Pisoni, Andrea Gigliotti, Pierpaolo Bianca, Paola Maiucchi, Lorena Citterio, Paola Carrera, Giulia Mancassola, Gaia Perego, Francesca Milano, Valentina Elisabetta Di Mattei, Paolo Manunta, Giuseppe Vezzoli, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi*
-  **41** Abstracts 42nd SIAN ITALIA National Congress. Nephrological nursing: role, skills and sustainability, Riccione 6-8 May 2024
- 49** Congress proceedings: Shared diagnostic-therapeutic paths in the Sardinian territory in nephrology and dialysis, Oristano, November 29-30 - December 1<sup>st</sup>, 2023
- 59** Kidney health management during pregnancy: a dialogue between patients and healthcare professionals  
*Anna Laura Fantuzzi, Elisa Berri, Lida Tartaglione, Marcora Mandreoli, Rossella Giannini, Sara Dominjanni, Silvia Porreca*
-  **67** Green nephrology: for a sustainable nephrology  
*Marco Lombardi, Franco Bergesio*
-  **69** Extracorporeal renal replacement treatment and environmental sustainability: the point of view of the technology manufacturer  
*Alessandro Corsi, Paolo Scanavacca*
-  **72** Sustainability and dialysis: The 4 main points for a green dialysis  
*Federica Lima, Alessandro Pizzo, Francesca Olivari, Guido Giordana*
- 83** New biomarkers in kidney transplant  
*Maurizio Salvadori, Giuseppina Rosso*
- 87** De novo malignancies after kidney transplantation  
*Giuseppina Rosso, Maurizio Salvadori*



# Complicanze infettive nel ricevente di trapianto renale

Giuseppina Rosso<sup>1</sup>, Maurizio Salvadori<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Azienda Usl Toscana Centro, S.O.C. Nefrologia e Dialisi, Firenze I ed Empoli, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze - Italy

<sup>2</sup>Professore di Nefrologia già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze - Italy

## Infective complications in the renal transplant recipients

Infections remain a common complication of solid-organ transplantation and are a major factor of morbidity and mortality in renal transplant recipients.

The incidence of infection in renal transplant patients is directly related to the net immunosuppressive effect achieved and the duration of the administration of immunosuppressive therapy.

The major types of infections can be categorized according to the time post-transplant during which they occur: in the first month after transplantation post-surgical bacterial infections and in the period from one to four months post-transplant opportunistic infections, overall cytomegalovirus; late infections, beyond 6-12 months, are community-acquired infections.

Opportunistic infections (like *Pneumocystis carini*, *Listeria monocytogenes*, and *Aspergillus fumigatus*) most frequently occur in the first 12 months post-transplant and can be modulated by prior exposures and the use of prophylaxis.

**Keywords:** Cytomegalovirus, Infection, Kidney transplantation, Polyomavirus, Urinary tract infections

## Introduzione

Grazie all'avanzamento delle tecniche chirurgiche e dei regimi immunosoppressivi di induzione e mantenimento, negli ultimi anni l'outcome del trapianto renale è fortemente migliorato. La necessità, però, di un regime immunosoppressivo a lungo termine, fa sì che le infezioni rimangano ancora oggi un'importante complicanza del trapianto renale (1) rappresentando la seconda causa di morte nei riceventi di trapianto renale oltre a essere associate a una riduzione della sopravvivenza del graft (2,3).

Donatori marginali, donatori a cuore fermo, citomegalovirus-positivi (CMV+), riceventi  $\leq 18$  o  $\geq 50$  anni, sesso femminile del ricevente, età dialitica, lupus eritematoso sistemico (LES) o diabete mellito come causa di insufficienza renale cronica (IRC) terminale sono stati identificati come fattori che aumentano il rischio di infezioni post-trapianto (4).

Intervenendo, dunque, su screening pretrapianto di ricevente e donatore, vaccinazioni e profilassi e tramite una buona sorveglianza post-trapianto, possiamo ridurre il tasso di infezioni post-trapianto renale.

**Received:** December 27, 2023

**Accepted:** January 11, 2024

**Published online:** February 26, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppina Rosso

email: [giuseppina.rosso@uslcentro.toscana.it](mailto:giuseppina.rosso@uslcentro.toscana.it)

## Tempistica delle infezioni

Celebre è il lavoro di Fishman e Rubin che suddivide il rischio di presentare un'infezione in relazione al periodo post-trapianto di organo solido (5) (Tab. 1).

I fattori che influiscono sul tempo di insorgenza delle infezioni sono molteplici e vanno da fattori riguardanti donatore e ricevente, come infezioni o immunità preesistente, all'uso di antimicrobici o allo stato di immunosoppressione.

Lo stato di immunosoppressione non deriva esclusivamente dai farmaci antirigetto, ma risulta dall'insieme di questi, di tutti gli agenti utilizzati nella storia di malattia renale e di quelli utilizzati eventualmente come trattamento di induzione e trattamento del rigetto.

## Infezioni precoci

Riguardano il primo mese post-trapianto.

Nel 98% dei casi sono legate alla procedura chirurgica, a infezioni della ferita chirurgica, a polmoniti nosocomiali, a infezioni delle vie urinarie, a batteriemie correlate soprattutto al catetere venoso centrale (CVC) e all'enterocolite da *Clostridium difficile* (6).

Anche le infezioni derivanti dal ricevente come infezioni virali respiratorie o batteriemie occulte si manifestano nei primi 30 giorni post-trapianto.

Le infezioni derivate dal donatore (anche se rare, 0,2%) sono quelle presenti nel donatore e trasmesse al ricevente



TABELLA 1 - Comuni infezioni correlate al periodo post-trapianto

Infezioni precoci 0-30 giorni post-trapianto	Infezioni durante il picco immunosoppressivo: 31-365 giorni post-trapianto	Infezioni tardive > 365 giorni post-trapianto
<b>Infezioni nosocomiali</b> – MDRO: MRSA, VRE, ESLB/CRE – Colite da <i>C. difficile</i> – Infezioni della ferita chirurgica – Infezioni CVC-correlate  <b>Infezioni derivate dal donatore</b> Decorso post-trapianto atipico P. es., LCMV (Lymphocytic Choriomeningitis virus), WNV (West Nile Virus), T. cruzi, HCV, batteriemia, micosi endemiche  <b>Infezioni derivate dal ricevente</b> Già in incubazione o colonizzazione – Influenza, pseudomonas, aspergillo	<b>In corso di terapia profilattica</b> – Polyomavirus – HCV – Cryptococcus neoformans – M. tuberculosis – Strongyloides – Leishmania – PTLD  <b>Dopo sospensione profilassi</b> – Pneumocystis – Herpesvirus (CMV, HSV, VZV) – HBV – Listeria, Nocardia, Toxoplasmosi – Infezioni acquisite in comunità (infezioni tratto urinario (UTI), polmoniti, colite da <i>C. difficile</i> )	<b>Infezioni opportunistiche</b> Quando si presentano bisogna chiedersi perché si verificano tardivamente – CMV – JC/PML – PTLD/EBV – Nocardia  <b>Infezioni acquisite in comunità</b> – WNV – Polmoniti – UTI – Influenza – Aspergillo, funghi atipici – HBV o HCV

con il trapianto dell'organo solido (7,8). Queste possono essere attese, come CMV ed Epstein Barr virus (EBV), per uno stato di positività del donatore, o inattese.

Il riconoscimento di una potenziale infezione occulta del donatore è essenziale in quanto può coinvolgere tutti i riceventi di organi dello stesso donatore (9).

#### I-IV mese post-trapianto o entro i 3 mesi dal trattamento del rigetto

È il periodo caratterizzato dal picco immunosoppressivo e le infezioni sono prevalentemente correlate ai patogeni opportunistici o che si riattivano da infezioni latenti nel ricevente come BK virus, CMV, herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV), epatite B virus (HBV), epatite C virus (HCV), tubercolosi, listeria, strongiloidiasi e malattia di Chagas.

I pazienti con regime di induzione più potente hanno un rischio più esteso di andare incontro a tali infezioni (10-5).

#### Oltre i 6-12 mesi post-trapianto oppure oltre i 3 mesi dal trattamento del rigetto

Sono soprattutto infezioni acquisite in comunità come polmoniti, infezioni respiratorie e virali e infezioni del tratto urinario (IVU). Raramente infezioni opportunistiche possono presentarsi in questo periodo, includendo leucoencefalopatia multifocale progressiva o pneumocystis jiroveni (11).

#### Infezioni virali

Alcuni esempi di tali infezioni sono:

l'HCV: la maggior parte dei pazienti viene trattata prima del trapianto, rendendo la gestione dell'HCV post-trapianto un problema raro, a eccezione della trasmissione dell'HCV da donatori positivi (12) e per cui studi

recenti suggeriscono la possibilità di trattare l'HCV in questo contesto, con un ciclo di terapia più breve (13); le infezioni virali respiratorie, tra cui l'influenza, il virus respiratorio sinciziale e il COVID-19: possono provocare infezioni gravi nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, ma spesso sono autolimitanti (14). I vaccini contro l'influenza sono raccomandati a tutti i riceventi di trapianto e ai loro contatti stretti;

l'EBV: è un herpesvirus umano che infetta circa il 90% degli adulti. L'infezione primaria è comunemente asintomatica. L'EBV rimane latente nei linfociti B, ma può riattivarsi dopo il trapianto sia come viremia asintomatica che come sindrome da mononucleosi infettiva o anche come epatite, miocardite e pancreatite. La maggior parte delle infezioni sintomatiche nei pazienti sottoposti a trapianto di rene è costituita da infezioni primarie, probabilmente correlate alla riattivazione del virus del donatore. La manifestazione più preoccupante dell'EBV è rappresentata dai disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD) (15,16).

Le attuali Linee Guida raccomandano lo screening di routine per l'EBV nei riceventi di trapianto di rene ad alto rischio (donatore EBV sieropositivo [D+]/ricevente EBV sieronegativo [R-]) mediante test dell'acido nucleico (17).

Alla base della gestione dell'EBV/PTLD vi è la riduzione dell'immunosoppressione, che porta alla regressione della malattia nel 20-80% dei casi. L'immunoterapia adottiva con linfociti T specifici per EBV è un'opzione terapeutica emergente (18).

#### Citomegalovirus

Il CMV è un herpesvirus umano ubiquitario, con un tasso di sieroprevalenza del 30-97% (19,20). Il rischio di infezione o di malattia da CMV dopo il trapianto è determinato

principalmente dallo stato sierologico del CMV del donatore e del ricevente (dal rischio più alto a quello più basso: D+/R-, D+/R+, D-/R+, D-/R-) (20,19). Con le attuali strategie preventive, l'incidenza è di circa il 17-37%, con il rischio più elevato nei primi 100 giorni (21).

Le strategie chiave per la prevenzione del CMV sono la profilassi universale, la terapia preventiva e un approccio ibrido noto come "sorveglianza dopo la profilassi" (20).

Il valganciclovir orale è il farmaco di profilassi più comunemente utilizzato, con una dose raccomandata di 900 mg al giorno e una riduzione della dose per la disfunzione renale (19,20). La maggior parte delle Linee Guida raccomanda 100 giorni di profilassi per i pazienti a rischio intermedio e 200 giorni di profilassi per i pazienti ad alto rischio (22). La malattia da CMV può colpire molti organi, più comunemente il tratto gastrointestinale, il fegato, il pancreas e il polmone. L'infezione e la malattia da CMV sono state associate a un rischio più elevato di mortalità e di perdita del trapianto (23).

La gestione del CMV prevede la riduzione dell'immunosoppressione e la terapia antivirale. Gli antimetaboliti possono essere interrotti o ridotti, a seconda del profilo immunologico del ricevente. La terapia di prima linea per il CMV è valganciclovir o ganciclovir per via endovenosa. Gli agenti di seconda linea utilizzati in caso di infezione resistente includono foscarnet, ganciclovir ad alte dosi e cidofovir, il cui utilizzo è comunque limitato a causa della loro tossicità. La recente introduzione di nuovi agenti tra cui maribavir e letermovir nonché l'uso della terapia adottiva con cellule T possono migliorare l'esito delle infezioni resistenti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.

Letermovir blocca l'enzima del CMV denominato "terminasi", coinvolto nell'impacchettamento del DNA nei rivestimenti proteici del virus. Bloccando l'enzima, il farmaco impedisce al virus di svilupparsi correttamente e di infettare altre cellule.

La Commissione Europea ha autorizzato l'immissione in commercio di letermovir per la profilassi della riattivazione dell'infezione da CMV e della malattia da CMV negli adulti CMV-positivi sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Inoltre, in Europa, USA e Giappone, il farmaco ha ottenuto la designazione di farmaco orfano per la prevenzione della malattia da CMV nelle popolazioni a rischio.

### **Poliomavirus**

Il poliomavirus BK è un poliomavirus umano la cui infezione primaria si verifica durante l'infanzia, con l'80-90% di adulti esposti (24). Il virus rimane latente nei tubuli renali e nell'uroepitelio.

Negli ospiti immunocompromessi, la malattia può progredire da viruria asintomatica a viremia e malattia invasiva d'organo. Tra quelli con viruria persistente ed elevata carica virale urinaria, il 10-20% sviluppa viremia dopo poche settimane. La nefropatia associata al poliomavirus BK si verifica in

pazienti con viremia persistente ad alto titolo, tipicamente > 10.000 copie/mL, ed è riscontrata nell'1-10% di tutti i pazienti sottoposti a trapianto di rene (24,25). Si verifica più comunemente nel primo anno post-trapianto, quando il grado di immunosoppressione è massimo. Le attuali Linee Guida raccomandano uno screening post-trapianto di routine per la viremia BK mensilmente per 9 mesi e poi ogni 3 mesi fino a 2 anni dopo il trapianto. La biopsia renale rappresenta il gold standard per la diagnosi di nefropatia da poliomavirus BK ed è utile per valutare la gravità della malattia, la cronicità e il rigetto concomitante. La pietra angolare della gestione della viremia e della nefropatia da BK è la riduzione dell'immunosoppressione (26). Altri trattamenti aggiuntivi utilizzati con vari gradi di successo includono immunoglobuline per via endovenosa, leflunomide e cidofovir (24), anche se non è dimostrata la loro superiorità rispetto alla sola riduzione dell'immunosoppressione (27).

La perdita del trapianto si verifica nel 15-50% dei casi di nefropatia associata a poliomavirus BK. Il ruolo della nefrectomia prima di un secondo trapianto non è ben definito, ma può essere preso in considerazione nei pazienti con viremia persistente (28).

### **Infezioni batteriche**

Comprendono infezioni chirurgiche, polmoniti nosocomiali, batteriemie soprattutto CVC-correlate, diarrea e/o coliti da *Clostridium difficile*, infezioni delle vie respiratorie da *Legionella pneumophila* e da *Streptococcus pneumoniae* e infezioni urinarie.

### **Infezioni del tratto urinario**

Le infezioni del tratto urinario sono le infezioni più comuni nei pazienti sottoposti a trapianto di rene. Si verificano più comunemente nel primo anno dopo il trapianto, con una prevalenza che varia ampiamente dal 7% all'80% (29) e con un'incidenza maggiore nelle donne. I batteri Gram-negativi sono responsabili del 90% dei casi e tra questi *Escherichia coli* è il più comune (30). Oltre a questo, *Pseudomonas aeruginosa*, stafilococchi coagulasi-negativi ed *Enterobacter cloacae* sono gli altri più comuni isolati nelle prime 3-5 settimane post-trapianto, mentre *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* e *Klebsiella pneumoniae* sono gli altri più comuni isolati dopo 6 settimane post-trapianto (31).

Le infezioni delle vie urinarie post-trapianto di rene possono essere classificate come batteriuria asintomatica, infezioni delle vie urinarie non complicate/cistite semplice, infezioni delle vie urinarie complicate/pielonefrite o infezioni delle vie urinarie ricorrenti. La batteriuria asintomatica viene diagnosticata mediante un'urinocoltura di screening senza sintomi concomitanti. Le attuali Linee Guida sconsigliano l'esecuzione di colture di urina di sorveglianza o il trattamento della batteriuria asintomatica nella maggior parte dei pazienti

sottoposti a trapianto di rene. Tuttavia, se due campioni di urina consecutivi contengono una carica  $> 10^5$  di unità formanti colonie (UFC) dello stesso uropatogeno nei primi 2 mesi successivi al trapianto, può essere necessario un trattamento antibiotico per 5 giorni (32).

Le IVU non complicate vengono diagnosticate in pazienti con sintomi del tratto urinario inferiore e un'urinocoltura positiva. I riceventi di trapianto con sintomi clinici di cistite possono essere trattati con antibiotici orali a base dell'organismo isolato per 5-7 giorni (32). Le infezioni delle vie urinarie complicate si presentano con sintomi sistemici (febbre, brividi, malessere, nausea, vomito) e/o dolore a carico dell'allogranto con un'urinocoltura positiva. La batteriemia può essere presente in circa il 10% dei casi. Il trattamento comprende antibiotici parenterali empirici ad ampio spettro, che possono essere ridotti al trattamento definitivo una volta identificati i microorganismi responsabili e la loro sensibilità (32).

Le IVU ricorrenti sono definite come tre o più episodi in 1 anno o due o più episodi in 6 mesi. L'ostruzione delle vie urinarie dovuta a stenosi o calcoli, stent urinari a permanenza, cisti renali complesse, reflusso vescico-ureterale e disfunzione vescicale possono provocare infezioni delle vie urinarie ricorrenti. La profilassi antibiotica ha un'efficacia limitata nei pazienti sottoposti a trapianto di rene (33) e aumenta il rischio di insorgenza di farmacoresistenze.

IVU causate da organismi multiresistenti, come enterobatteriacee produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) o di carbapenemasi, *Pseudomonas aeruginosa* carbapenemasi-produttori e/o MDR, *Acinetobacter baumannii* MDR, stafilococchi meticillino-R ed enterococchi vancomicina-R, stanno aumentando in pazienti sottoposti a trapianto di rene. Questo comporta la necessità di ricorrere a farmaci preziosi dal punto di vista ecologico (carbapenemi) o a farmaci "abbandonati", in quanto gravati da importanti effetti collaterali (p. es., colistina). La fosfomicina e la nitrofurantoina sono agenti orali che mantengono un'attività antimicrobica ad ampio spettro e possono essere utilizzati con giudizio nei pazienti con cistite (29).

Complessivamente, si può affermare che il trattamento delle infezioni batteriche nel paziente trapiantato di rene non sempre prevede l'impiego di una terapia antibiotica o che comunque la terapia antibiotica rappresenta una delle armi da utilizzare ma in associazione con altri provvedimenti (isolamento da contatto di pazienti portatori di patogeni multiresistenti, corretta gestione dei device intravascolari o intraurinari, varietà nell'utilizzo della terapia antibiotica, ecc.), in linea con una corretta applicazione dei principi di antibiotic stewardship (34,35).

### Infezioni fungine

La terapia immunosoppressiva cronica agisce anche come fattore favorente per lo sviluppo di infezioni fungine.

*Aspergillus* e *Pneumocystis* possono incidere soprattutto dopo almeno un mese dal trapianto di organo solido. Tuttavia, il vero patogeno fungino temibile, nello specifico, per il paziente

trapiantato di rene è rappresentato da *Candida* spp. in considerazione del possibile sviluppo di candidemia ma anche di candiduria e, di conseguenza, del rischio di cistiti e pielonefriti fino alle infezioni a livello delle anastomosi vascolari del graft e del conseguente rischio per la rottura di arterie renali (36,37).

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo delle infezioni delle vie urinarie da *Candida* è rappresentato dalla presenza del catetere vescicale (38).

Non vi è chiarezza in merito all'indicazione o meno di un trattamento della candiduria asintomatica.

Per quanto riguarda le cistiti da *Candida* viene raccomandando l'utilizzo di fluconazolo in monoterapia.

Per il trattamento delle candidemie il ruolo preminente è quello delle echinocandine rispetto alle altre molecole. Nel caso di pielonefriti da *Candida* la raccomandazione più forte è rappresentata dal fluconazolo, associato o meno alla flucitosina.

### Prevenzione

Alla base della prevenzione delle complicanze infettive nel ricevente di trapianto di organo solido si trovano le comuni norme di igiene che prevedono il lavaggio delle mani, la cura nella preparazione del cibo, l'abolizione della carne poco cotta e l'eliminazione rigorosa dell'acqua non potabile. Adeguata attenzione dovrebbe essere posta anche alla cura degli animali domestici e ai comportamenti che aumentano il rischio di infezioni trasmesse sessualmente e dovrebbero essere fornite adeguate informazioni sulla prevenzione e sulle vaccinazioni consigliate, come quella contro l'epatite B e quella contro il papillomavirus umano. Dovrebbe essere prestata ulteriore attenzione alle malattie prevenibili con la vaccinazione, soprattutto a quelle che aumentano con i viaggi (Tab. 2), alla vaccinazione annuale contro l'influenza, alla vaccinazione di routine contro l'herpes zoster degli adulti e ai richiami per tetano e pertosse.

**TABELLA 2** - Vaccinazione post-trapianto per i pazienti sottoposti a trapianto di rene

Vaccinazione di routine	Vaccinazione correlata ai viaggi
Influenza	Influenza
Epatite B	Epatite B
Epatite A	Epatite A
Tdap (difterite/tetano/pertosse)	Tdap (difterite/tetano/pertosse)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (coniugato)	Rabbia
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (polisaccaride)	Encefalite giapponese
Virus del papilloma umano	<i>Salmonella typhi</i> (intramuscolare, inattivato: vaccino polisaccaridico tifo VI)
Herpes zoster (varicella, subunità: Shingrix)	

I vaccini legati al viaggio dovrebbero essere determinati sulla base della destinazione prevista, delle attività pianificate, delle precedenti prove di sieroprotezione (virus dell'epatite A/virus dell'epatite B) e del tempo trascorso dalla precedente vaccinazione.





## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Bibliografia

1. Avery RK. Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):755-771. [CrossRef PubMed](#)
2. Bige N, Zafrani L, Lambert J, et al. Severe infections requiring intensive care unit admission in kidney transplant recipients: impact on graft outcome. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):588-596. [CrossRef PubMed](#)
3. Shen T-C, Wang I-K, Wei C-C, et al. The risk of septicemia in end-stage renal disease with and without renal transplantation: a propensity-matched cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(34):e1437. [CrossRef PubMed](#)
4. Dharnidharka VR, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for hospitalization for bacterial or viral infection in renal transplant recipients--an analysis of USRDS data. *Am J Transplant.* 2007;7(3):653-661. [CrossRef PubMed](#)
5. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1998;338(24):1741-1751. [CrossRef PubMed](#)
6. Dorschner P, McElroy LM, Ison MG. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(2):171-187. [CrossRef PubMed](#)
7. Kaul DR, Vece G, Blumberg E, et al. Ten years of donor-derived disease: A report of the disease transmission advisory committee. [published online ahead of print July 5, 2020]. *Am J Transplant.* 2021;21(2):689-702. [CrossRef PubMed](#)
8. Wolfe CR, Ison MG; AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13547. [CrossRef PubMed](#)
9. Miller R, Covington S, Taranto S, et al. Communication gaps associated with donor-derived infections. *Am J Transplant.* 2015;15(1):259-264. [CrossRef PubMed](#)
10. van Delden C, Stampf S, Hirsch HH, et al; Swiss Transplant Cohort Study. Swiss Transplant Cohort Study : burden and timeline of infectious diseases in the first year after solid organ transplantation in the Swiss transplant cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(7):e159-e169. [CrossRef PubMed](#)
11. Fishman JA, Gans H; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13587. [CrossRef PubMed](#)
12. Sise ME, Goldberg DS, Kort JJ, et al. Multicenter Study to Transplant Hepatitis C-Infected Kidneys (MYTHIC): an open-label study of combined glecaprevir and pibrentasvir to treat recipients of transplanted kidneys from deceased donors with hepatitis C virus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(11):2678-2687. [CrossRef PubMed](#)
13. Te H, Doucette K. Viral hepatitis: Guidelines by the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13514. [CrossRef PubMed](#)
14. Ison MG, Hirsch HH. Community-acquired respiratory viruses in transplant patients: Diversity, impact, unmet clinical needs. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4):e00042-e19. [CrossRef PubMed](#)
15. Le J, Durand CM, Agha I, Brennan DC. Epstein-Barr virus and renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2017;31(1):55-60. PubMed. Google Scholar. [CrossRef PubMed](#)
16. Allen UD, Preiksaitis JK. American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice : Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13652. [CrossRef PubMed](#)
17. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int.* 2010;77(4):299-311. [CrossRef PubMed](#)
18. Burns DM, Crawford DH. Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T-lymphocytes for adoptive immunotherapy of post-transplant lymphoproliferative disease. *Blood Rev.* 2004;18(3):193-209. [CrossRef PubMed](#)
19. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900-931. [CrossRef PubMed](#)
20. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13512. [CrossRef PubMed](#)
21. Karadkhele G, Hogan J, Magua W, et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant.* 2021;21(1):208-221. [CrossRef PubMed](#)
22. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1228-1237. [CrossRef PubMed](#)
23. Santos CA, Brennan DC, Fraser VJ, Olsen MA. Delayed-onset cytomegalovirus disease coded during hospital readmission after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98(2):187-194. [CrossRef PubMed](#)
24. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009;5(3):e1000363. [CrossRef PubMed](#)
25. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, et al. CMV and BKPyV infections in renal transplant recipients receiving an mTOR inhibitor-based regimen versus a CNI-based regimen: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1321-1336. [CrossRef PubMed](#)
26. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10(12):2615-2623. [CrossRef PubMed](#)
27. Johnston O, Jaswal D, Gill JS, Doucette S, Fergusson DA, Knoll GA. Treatment of polyomavirus infection in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2010;89(9):1057-1070. [CrossRef PubMed](#)
28. Geetha D, Sozio SM, Ghanta M, et al. Results of repeat renal transplantation after graft loss from BK virus nephropathy. *Transplantation.* 2011;92(7):781-786. [CrossRef PubMed](#)
29. Hollyer I, Ison MG. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018;20(2):e12828. [CrossRef PubMed](#)
30. Senger SS, Arslan H, Azap OK, Timurkaynak F, Çağır U, Haberal M. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39(4):1016-1017. [CrossRef PubMed](#)
31. Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(s2)(suppl 2):58-65. [CrossRef PubMed](#)
32. Goldman JD, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society



- of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13507. [CrossRef PubMed](#)
33. Memikoğlu KO, Keven K, Sengül S, Soypaçacı Z, Ertürk S, Erbay B. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3131-3134. [CrossRef PubMed](#)
  34. Gyssens IC. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(suppl):11-20. [CrossRef PubMed](#)
  35. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25(1):245-260. [CrossRef PubMed](#)
  36. Baccarani U, Risaliti A, Adani GL, et al. Arterial rupture as the result of fungal arteritis after renal transplantation. *Transplantation*. 2003;76(1):266-269. [CrossRef PubMed](#)
  37. Laouad I, Buchler M, Noel C, et al. Renal artery aneurysm secondary to *Candida albicans* in four kidney allograft recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2834-2836. [CrossRef PubMed](#)
  38. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-term follow-up of patients with candiduria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(2):137-140. [CrossRef PubMed](#)

# L'inchiesta: la terapia nutrizionale nella Malattia Renale Cronica

Antonio Santoro<sup>1</sup>, Dino Gibertoni<sup>2</sup>, Andrea Ambrosini<sup>3</sup>, Ciro Esposito<sup>4</sup>, Gianvincenzo Melfa<sup>5</sup>, Federico Alberici<sup>6</sup>, Giuseppe Vanacore<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Comitato tecnico-scientifico ANED, Milano - Italy

<sup>2</sup>UOC Ricerca e Innovazione, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>3</sup>UOC Nefrologia e Dialisi ASST Sette Laghi, Varese - Italy

<sup>4</sup>UOC Nefrologia - Fondazione IRCCS S. Maugeri, Pavia - Italy

<sup>5</sup>UOC Nefrologia ASST Lariana, Lecco - Italy

<sup>6</sup>UOC Nefrologia Presidio Spedali Civili di Brescia, Brescia - Italy

<sup>7</sup>Presidente ANED, Milano - Italy

## Nutritional therapy in chronic kidney disease

Dietary-Nutritional Therapy (DNT) is an essential component of the conservative management of patients with chronic kidney disease (CKD) as it helps to maintain the optimal nutritional status and to prevent and/or correct symptoms and complications of CKD. Moreover, it allows adherent patients to delay the onset of dialysis, leading to an improved quality of life and cost savings for both patients and the community. Through a survey, we aimed to evaluate how personalized diets were assessed, administered, and experienced by CKD patients. A questionnaire was administered to 180 patients from 4 Nephrology Centers in Lombardy (Italy) regarding their CKD and nutritional therapy. It showed that 73% of patients received dietary prescriptions. In 40% of cases, dietary prescriptions were administered in dedicated clinics and were valued as much as pharmacological ones. Most diets prescribed were low-protein diets (0.8 g protein per kg of body weight), although some included very low protein diets supplemented with keto analogues. Unfortunately, after the initial prescription, the monitoring of the adherence to nutritional therapy is not particularly frequent. In conclusion, our survey suggests that while patients in different Nephrology Centers receive proper dietary prescriptions and follow-ups, there is space for improvement with positive implications for CKD progression, delaying dialysis therapy.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Low-protein diet, Pre-dialysis clinics, Protein-free foods, Renal insufficiency

## Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è una patologia piuttosto diffusa, che interessa fino al 10% della popolazione generale e che è associata a un elevato tasso di morbilità e di mortalità. Data la sua elevata diffusione, rappresenta una reale preoccupazione per la salute pubblica sotto vari aspetti, non ultimo l'aspetto economico (1). I pazienti con MRC hanno un aumentato rischio di malattie e di eventi cardiovascolari, nonché di progressione verso la fase terminale della malattia renale. In questi ultimi anni numerosi farmaci come gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2),

gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), i chelanti del fosfato, gli anti-aldosteronici e i derivati della vitamina D sono entrati con successo nell'armamentario terapeutico della MRC (2). A partire dagli anni '60 (3), la restrizione proteica nella dieta era l'unico approccio utilizzato per correggere i segni e i sintomi correlati all'uremia e, in questo modo, ritardare la necessità di dialisi. La letteratura recente (4-6), grazie a numerosi studi e metanalisi, ci ha dimostrato che le misure dietetico-nutrizionali rimangono uno strumento essenziale per ridurre l'intossicazione uremica e che servono a ridurre la velocità di progressione della MRC e le sue complicanze. Però, se la dieta deve essere uno strumento nel contrasto della MRC, è necessario che la maggior parte dei pazienti possa avere un supporto nutrizionale personalizzato (7,8) e che venga seguita nel corso della malattia.

**Received:** February 5, 2024

**Accepted:** February 15, 2024

**Published online:** March 4, 2024

## Indirizzo per la corrispondenza:

Dottor Antonio Santoro  
email: [a.santoro.nefro@gmail.com](mailto:a.santoro.nefro@gmail.com)

## Metodi

È stata condotta un'inchiesta, attraverso uno specifico questionario, in pazienti con MRC, seguiti da quattro Centri



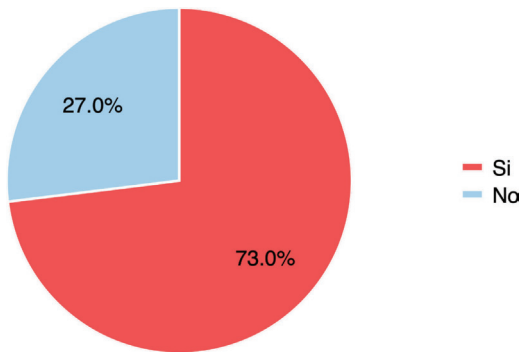
della Lombardia, sulla loro percezione nei riguardi di una terapia nutrizionale. Inoltre il questionario cercava di indagare se, nel corso della malattia, ci fosse stato un percorso nutrizionale adeguato e personalizzato.

I dati sono stati elaborati con una statistica di tipo descrittivo.

**Risultati e discussione**

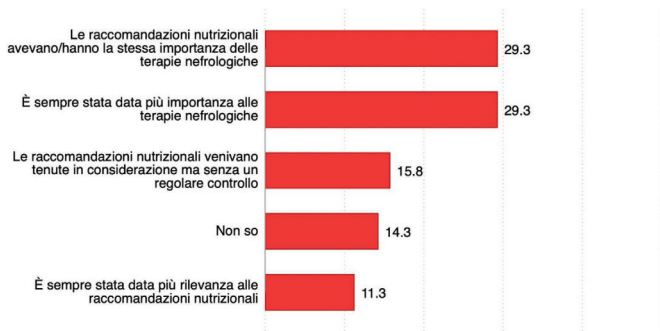
Il questionario è stato somministrato dai referenti ANED di area a 180 pazienti, ottenendo 152 risposte complete riguardo ai vari quesiti richiesti. La maggior parte dei pazienti era in trattamento emodialitico, ma vi erano pazienti in dialisi peritoneale, in terapia conservativa e con trapianto renale.

Alla domanda se nel corso della loro storia di MRC era stata loro proposta una terapia nutrizionale, il 73% ha risposto in maniera affermativa. Quindi un ottimo risultato in termini di efficienza da parte dei Centri prescrittori (Fig. 1).



**FIGURA 1** - Risposte in percentuale relative al quesito concernente la proposta di terapia nutrizionale nella fase conservativa della malattia renale. Il 73% dei pazienti aveva ricevuto l’invito a sottoporsi a terapia dietetico-nutrizionale, mentre il 27% non aveva ricevuto alcun invito.

Al quesito “Durante il periodo di terapia conservativa, qual è stato il ruolo che ha percepito della terapia nutrizionale nella gestione della sua malattia?”, i pazienti hanno risposto come mostrato nella Figura 2.

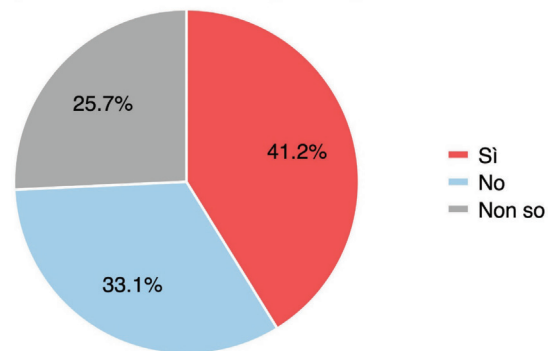


**FIGURA 2** - Risposte al quesito riguardante il ruolo e l’importanza data alla terapia nutrizionale nella fase conservativa della Malattia Renale Cronica (% risposte sul totale).

Come si vede nella Figura 2, mettendo insieme due risposte, la uno e la cinque, in circa il 40% dei pazienti le raccomandazioni nutrizionali sono state considerate superiori o almeno paritarie rispetto alle terapie farmacologiche di supporto.

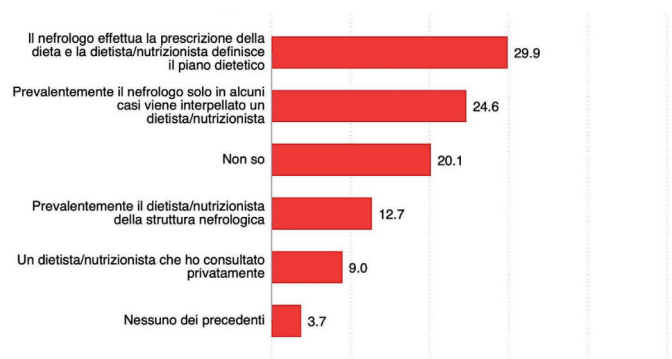
Il 70% dei pazienti ha seguito le prescrizioni nutrizionali per almeno un anno e il 40% dei pazienti le ha seguite anche oltre i due o i tre anni.

Alla domanda se nel Centro esistesse un ambulatorio dedicato alla fase predialitica il 41,2% ha dato una risposta affermativa, dichiarando che i pazienti vengono seguiti attentamente nelle fasi avanzate della loro malattia (Fig. 3).



**FIGURA 3** - Risposte al quesito sull’esistenza di un ambulatorio dedicato alla fase avanzata della Malattia Renale Cronica. Sui no (33,1%) prevalgono i si (41,2%).

Quando viene chiesto ai pazienti chi gestisce il percorso nutrizionale le risposte che si ottengono sono quelle riportate nella Figura 4.



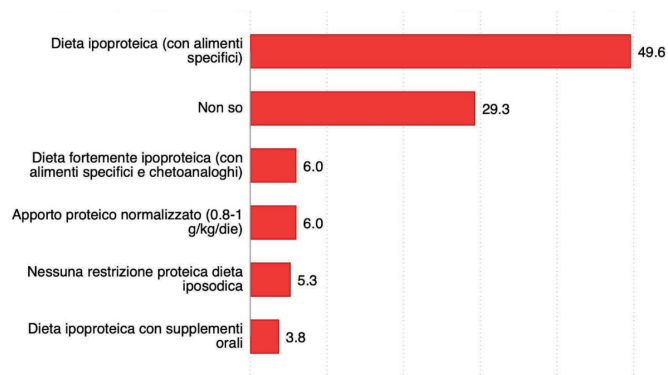
**FIGURA 4** - Risposte al quesito riguardante la figura professionale che gestisce o ha gestito la terapia nutrizionale (% risposte sul totale).

In pratica solo nel 30% dei casi vi è un percorso corretto dove il nefrologo dà alcune indicazioni e il dietista renale prepara il piano nutrizionale.

Un altro quesito riguarda il tipo di terapia nutrizionale consigliato (Fig. 5).

Come si può vedere, nel 50% dei casi è stata consigliata una dieta ipoproteica con alimenti specifici. Nel 6% dei casi è consigliata una dieta fortemente ipoproteica con alimenti tipo chetoanaloghi, però nel 5,3% dei casi viene solo consigliato

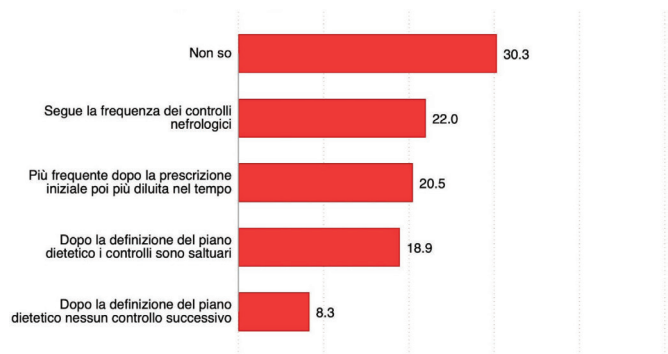




**FIGURA 5** - Risposte relative al quesito concernente la tipologia (con o senza alimenti proteici, con l'aggiunta di chetoanaloghi ad integrazione di diete ipoproteiche, ecc.) della terapia dietetico-nutrizionale (% risposte sul totale).

un ridotto apporto di sale. Nel 6% si consiglia di ridurre sino a 0,8 g/per chilo di peso corporeo le proteine nella dieta. Purtroppo il 29,3% dei pazienti risponde di non sapere cosa gli è stato consigliato e quindi si desume che il paziente non sia stato sufficientemente motivato su questo argomento.

Anche i controlli dopo la prescrizione iniziale non sono particolarmente frequenti se non nel 20% dei casi, almeno nella fase iniziale. In seguito i controlli sulla terapia nutrizionale o vengono effettuati nel corso dei controlli nefrologici (22%) o sono molto diradati nel tempo (Fig. 6).



**FIGURA 6** - Risposte al quesito riguardante la sorveglianza e la frequenza dei controlli relativamente alla terapia dietetico-nutrizionale (% risposte sul totale).

Infine il paziente, una volta sensibilizzato alla nutrizione in corso di MRC, cerca di informarsi da fonti diverse, che gli possano suggerire comportamenti idonei, e qui le risposte sono molto articolate:

- |  |                    |
|--|--------------------|
| 1. Consulta siti web istituzionali                           | Sì 14,8%; No 85,2% |
| 2. Consulta libri e ricettari:                               | Sì 30,3%; No 69,7% |
| 3. Consulta il materiale fornito da associazioni di pazienti | Sì 11,3%; No 88,7% |
| 4. Consulta social network                                   | Sì 14,1%; No 85,9% |
| 5. Consulta altro  | Sì 16,2%; No 83,8% |

Quindi nella maggior parte dei casi vengono ricercati suggerimenti e ricette su libri e ricettari, anche se vengono spesso interrogate altre fonti di consultazione.

In conclusione, quello che sembra emergere da questa nostra inchiesta è che in diversi Centri il paziente viene seguito da ambulatori specifici e riceve una corretta prescrizione dietetico-alimentare. Purtroppo però le percentuali sono ancora basse e si intravedono margini di crescita per sensibilizzare tanto i nefrologi che gli stessi pazienti verso alcuni accorgimenti nutrizionali. Accorgimenti che, se ben personalizzati, possono essere di aiuto nel massimizzare l'effetto delle terapie farmacologiche nel ritardare la progressione della MRC e nell'evitarne le complicanze, in particolare quelle particolarmente gravi.

## Acknowledgements

Si ringraziano i pazienti, i referenti di Centro e tutto il personale ANED, che hanno permesso la realizzazione e la elaborazione di questo lavoro.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** The authors are grateful to Fresenius Kabi Italia for supporting this research through an unconditional grant.

**Authors contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

- Santoro A. La Malattia Renale Cronica in Italia, i numeri e i costi | Sanità24 II . Sole 24 Ore. 11.03.2016. [Online](#) (Accessed February 2024)
- Tarun T, Ghanta SN, Ong V, et al. Updates on New Therapies for Patients with CKD. *Kidney Int Rep.* 2023;9(1):16-28. [CrossRef PubMed](#)
- Giordano C. L'utilizzazione dell'urea e dell'ammonio per il mantenimento del bilancio azotato nell'uomo. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1961;38:1198-1199. [PubMed](#)
- Goraya N, Wesson DE. Dietary approaches to kidney diseases. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney.* 11th ed. Elsevier; 2020:chap 60.
- Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):235-245. [CrossRef PubMed](#)
- Chang G, Shih HM, Pan CF, Wu CJ, Lin CJ. Effect of Low Protein Diet Supplemented with Ketoanalog on Endothelial Function and Protein-Bound Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1312. [CrossRef PubMed](#)
- Yan B, Su X, Xu B, Qiao X, Wang L. Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206134. [CrossRef PubMed](#)
- Pieroni A, Pezzana A, Borgio C, Pasticci F, Vanacore G. *Una alimentazione che ti sia amica-nutrizione e Nefropatia*". Milano 2019. Aned Onlus.

# CKD avanzata e genere: una visione pluriprospettica e multidimensionale

Anna Laura Fantuzzi<sup>1</sup>, Elisa Berri<sup>2</sup>, Lida Tartaglione<sup>3</sup>, Marcora Mandreoli<sup>4</sup>, Rossella Giannini<sup>5</sup>, Sara Dominjanni<sup>6</sup>, Silvia Porreca<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dietista già Coordinatore Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena, Comitato Scientifico ASAND (Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica dei Dietisti Italiani), Modena - Italy

<sup>2</sup>Dietista, Dipartimento di Cure Primarie, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia - Italy

<sup>3</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma - Italy

<sup>4</sup>MD, Comitato Tecnico Scientifico Progetto regionale PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva), Bologna - Italy

<sup>5</sup>Dietista, SSD Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena - Italy

<sup>6</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2, Roma - Italy

<sup>7</sup>Dirigente Medico, U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "Di Venere", Bari, ASL BA, Bari - Italy

## Advanced CKD and gender: a multi-perspective and multi-dimensional vision

Chronic kidney disease (CKD) is present in approximately 7% of the population in the world: several studies have highlighted socio-cultural discrimination, to the detriment of women, in referral to specialist nephrological care and access to dialysis and transplantation. Globally, gender discrimination limits the possibility of access to education and medical care and the involvement in clinical trials. Women on dialysis have different comorbidities than men; the choice to follow a predialysis process and the subsequent orientation towards dialysis treatment are certainly influenced by gender as is the choice of dialysis access. As regards kidney transplantation, women are more likely to offer themselves as donors rather than to be beneficiaries. Conventional knowledge supports the belief that there are gender differences in the acquisition, preparation and consumption of food; for this reason it is essential to consider the variables that come into play when defining and agreeing treatment paths, in particular in taking care of people with chronic diseases such as CKD.

**Keywords:** Access to healthcare, Chronic kidney disease, Dialysis treatment, Gender medicine, Women

## Introduzione

La malattia renale cronica (MRC o CKD, Chronic Kidney Disease) è un problema di salute pubblica che coinvolge milioni di persone in tutto il mondo e, secondo lo studio CARHES, in Italia ha una prevalenza pari al 7% circa; negli stadi iniziali (CKD 1 e 2) vi è una maggiore prevalenza negli uomini, mentre negli stadi più avanzati (G3a-G5) si osserva un'inversione di tendenza, con una maggiore prevalenza nelle donne (1). Molti altri studi in Letteratura riportano in modo uniforme che negli stadi CKD 3-5 le donne sono più colpite rispetto agli uomini (2,3).

**Received:** January 26, 2024

**Accepted:** February 6, 2024

**Published online:** March 8, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Anna Laura Fantuzzi

email: [annalaurafantuzzi@gmail.com](mailto:annalaurafantuzzi@gmail.com)

## Malattia renale cronica in fase avanzata e inizio del trattamento dialitico

Tra la fase di CKD avanzata e la successiva fase di terapia sostitutiva renale esiste un'evidente discrepanza tra uomini e donne nella prevalenza riscontrata. Infatti, dai Registri di dialisi si ricava che tra i pazienti incidenti alla dialisi il rapporto M:F è intorno a 2:1 (4,5). Molto verosimilmente negli uomini vi è un declino più rapido della funzione renale (6-9), legato sia a fattori biologici che all'impatto negativo di alcune patologie co-morbide come diabete e malattie cardiovascolari (CV); negli uomini vi sono anche alcuni fattori socio-culturali, come una minore aderenza alla terapia e alle prescrizioni sullo stile di vita (10), che possono contribuire ad accelerare la perdita della funzione renale. D'altro canto, una maggiore prevalenza di donne nella CKD non dialitica va interpretata alla luce di una loro maggiore longevità con un vantaggio di sopravvivenza, del fatto che l'età avanzata comporta una certa riduzione della funzione renale e infine del bias, insito nelle formule di stima del VFG, che porta a un'imprecisione nella stima della reale funzione renale e che può condurre a un



surplus di diagnosi di CKD nel sesso femminile (3,10). Diversi studi hanno evidenziato delle discriminazioni socio-culturali, a discapito delle donne, nel referral alle cure specialistiche nefrologiche e all'accesso alla dialisi e al trapianto (2,11); questo si traduce in un ritardo nell'avvio della dialisi, con valori di filtrato glomerulare inferiori di circa 0,8-1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> rispetto agli uomini e con un'età superiore di circa 1-2 anni (2,4). La recente analisi della coorte SCREAM (Stockholm Creatinine Measurement from outpatient care project) (n = 227.847, 45% uomini) ha rivelato che esistono differenze di sesso anche per quanto riguarda individuazione, riconoscimento, monitoraggio e trattamento della malattia renale cronica (12). Ancora, esaminando la qualità delle cure erogate in pazienti con CKD 3-5, in base a 12 indicatori che misurano l'aderenza alle Linee Guida, e operando una stratificazione in base al sesso, Bello et al. (13) hanno mostrato che gli uomini hanno maggiori probabilità di ricevere screening diagnostici e farmaci coerenti con le raccomandazioni di buona pratica clinica. Nei diversi contesti geografici e nei vari sistemi sanitari tali differenze possono essere più o meno accentuate. Nella fase di pre-dialisi, secondo il report dell'EDTA e quello degli Stati Uniti (4,5), uomini e donne ricevono le cure prima dell'inizio della terapia sostitutiva in uguale misura (34,7% nei M vs 35,3% nelle F) e con una simile durata di "presa in carico nefrologica" (2) (Fig. 1). Tuttavia, occorre sottolineare che le donne in età avanzata molto spesso scelgono di proseguire con una terapia conservativa massimale piuttosto che entrare in dialisi (10).

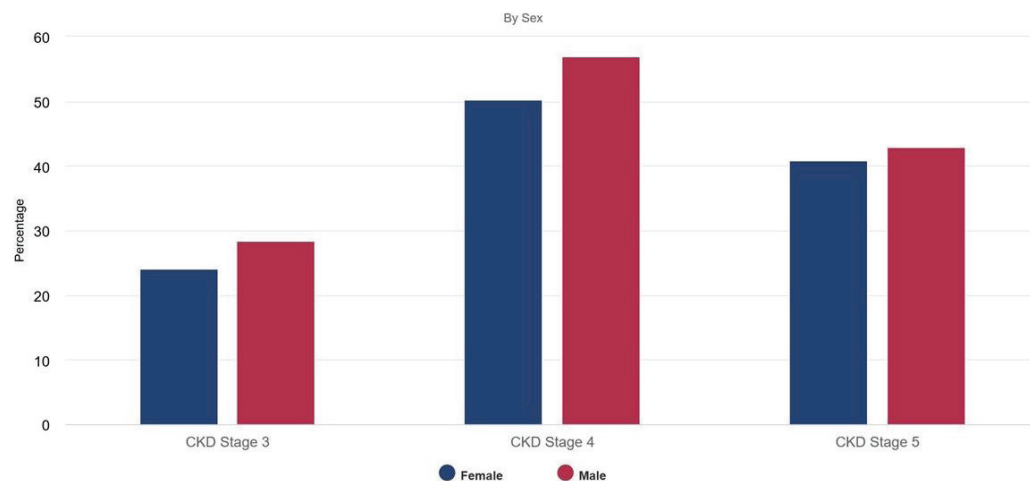
### Come il genere influenza la scelta della metodica dialitica

Abbiamo ancora scarsità di dati su come e quanto il genere possa influenzare la scelta e la modalità di inizio della terapia dialitica (15). Negli Stati Uniti circa l'85% degli uomini e delle donne inizia la terapia sostitutiva con l'emodialisi e percentuali simili si riscontrano anche in Europa (10). Solo lo studio di Vogel suggerisce che il genere può condizionare la

scelta della terapia sostitutiva iniziale (15). Infatti, esaminando i dati nell'ambito della dialisi peritoneale (DP) negli US, essere donna conferisce una maggiore probabilità di iniziare con la DP (OR 1,04, 95% CI 1,02-1,05; 7,9% delle donne e 7,5% degli uomini) (15). Dal momento che si tratta di dati di Registro, risulta difficile stabilire se l'avvio con DP rappresenti una scelta in positivo o se sia una scelta obbligata, secondaria alle difficoltà di costruire un accesso vascolare valido (10). Sempre secondo lo studio di Vogel et al. una possibile spiegazione della maggiore propensione delle donne verso la DP potrebbe essere riconducibile al fatto che le donne, rispetto agli uomini, si sentono più a loro agio nel prendersi cura di sé stesse e nell'eseguire la DP a casa, scelta che permetterebbe di conciliare la terapia e gli abituali compiti di accudimento (15). Al contrario, le donne affette da molte comorbidità, rispetto agli uomini, tendono a scegliere di meno la DP, perché consapevoli di avere un minore supporto familiare; allo stesso modo le donne in età avanzata escludono una metodica domiciliare, poiché vivono sole e per la mancanza del caregiver. Altrettanto scarsi sono gli studi che esplorano le differenze tra uomini e donne per quanto riguarda le aspettative e le emozioni che si accompagnano alla terapia sostitutiva renale. Per esempio, è esperienza comune che, anche se la fistola (FAV) rappresenta l'accesso vascolare da preferire, molte donne ancora giovani rifiutano la FAV per motivi estetici e preferiscono un catetere giugulare a permanenza (10) o il catetere peritoneale. Al momento della scelta dialitica gli uomini tendono a dare priorità al recupero della performance fisica, mentre le donne antepongono il desiderio di un benessere globale e mentale (16).

### Deficit cognitivo e depressione

Con l'espressione deficit cognitivo si intendono sia alterazioni della sfera cognitiva lievi (disturbo neuro-cognitivo minore, anche noto come compromissione cognitiva lieve o mild cognitive impairment, MCI) che forme più gravi come la demenza. Tuttavia, mentre la demenza interessa almeno



**FIGURA 1** - Percentuale di pazienti con CKD in vari stadi di malattia che ricevono cure nefrologiche, stratificati tra uomini e donne (fonte dati USRDS anno 2023) (14).

due domini della sfera cognitiva e interferisce con le abituali attività quotidiane, il disturbo neuro-cognitivo lieve è caratterizzato da un modesto declino cognitivo rispetto a uno o più domini cognitivi (attenzione, funzioni esecutive, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria e cognizione sociale), che non interferisce con il funzionamento personale, sociale e lavorativo delle persone. L'insufficienza renale cronica (CKD) è uno dei maggiori fattori di rischio per demenza e MCI (17), con evidenza di un declino cognitivo già nei primi stadi della stessa. La prevalenza del deficit cognitivo nella CKD è molto variabile (tra il 10% e il 60%) e riflette lo stadio di CKD e il metodo utilizzato per la diagnosi (18,19). In emodialisi (HD), il deficit cognitivo è estremamente comune e più del 70% dei pazienti mostra un modesto declino in almeno un dominio cognitivo (Tab. I) (20). La patogenesi del deficit cognitivo in emodialisi include sia fattori di rischio tradizionali per malattie cardiovascolari (diabete, ipertensione, dislipidemia) che fattori di rischio non tradizionali per malattie cardiovascolari, ma specifici per il deficit cognitivo. Tra questi ritroviamo: tossine uremiche, fattori legati alla meto-dica (rapido shift di fluidi, ipotensione intra- e post-dialitica), infiammazione, comorbidità come anemia e depressione e così via (21,22). I domini più largamente compromessi risultano essere quelli relativi alla memoria e alle funzioni esecutive (23). La memoria è notoriamente ridotta nei pazienti con CKD, nei quali sia la memoria implicita (automatica, non consapevole) che quella esplicita (consapevole) sono alterate. L'età è un fattore che influenza sicuramente la memoria esplicita, mentre è meno chiaro il suo ruolo sulla memoria implicita. Nella CKD tuttavia, oltre all'età, altri fattori influenzano la memoria. Evidenze sperimentali suggeriscono come modifiche delle sinapsi colinergiche neuronali siano implicate nei deficit della memoria che si osservano in corso di CKD (24). Per le funzioni esecutive invece la patologia cerebrovascolare

sembra essere quella più strettamente connessa con il deficit nelle funzioni esecutive.

Una recente metanalisi che comprende 10 studi per un totale di 5.535 pazienti in emodialisi ha messo in evidenza come tra i fattori di rischio più importanti per il deficit cognitivo rientri, oltre all'età, al diabete mellito e alle patologie cerebrovascolari, anche il sesso femminile (25). Una possibile spiegazione può essere ricercata nelle alterazioni ormonali relative agli ormoni sessuali e in particolare nella riduzione dei livelli di estradiolo. La diminuzione dei livelli di estrogeni, che si può osservare con l'età (menopausa) e con la CKD, sembra infatti essere associata a disturbi cognitivi nei domini dell'attenzione e della memoria (26).

Nella più alta prevalenza del deficit cognitivo tra le donne, non è però da escludere il ruolo mediato da altre comorbidità e in particolare lo stretto link che sempre più si va evidenziando negli ultimi anni con la depressione. Il deterioramento delle funzioni cognitive non a caso è un criterio diagnostico del disturbo depressivo e, anche dopo il trattamento del disturbo dell'umore, il deterioramento cognitivo può persistere. La depressione in particolare influenza l'attenzione, il processo decisionale, la memoria e l'interazione sociale. Può anche manifestarsi solo come un marcato disturbo della memoria, una condizione precedentemente chiamata "pseudo-demenza". Si tratta di una condizione comune e spesso misconosciuta nei pazienti in dialisi con una prevalenza mondiale del 13,1-76,3%, notevolmente superiore rispetto al 3,38% della popolazione generale, secondo un rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2020. I pazienti con CKD terminale mostrano frequentemente stati depressivi, caratterizzati da sentimento di impotenza, disperazione, inadeguatezza, tristezza e perdita di interesse nella vita quotidiana. Molte persone si sentono sopraffatte e depresse quando scoprono per la prima volta la loro malattia renale e la necessità di iniziare la dialisi. D'altra parte, la necessità del trattamento dialitico modifica totalmente la quotidianità delle persone, che spesso si sentono come se le loro intere vite siano state capovolte. Si stima che ben il 40% dei pazienti in emodialisi risulti affetto da depressione (27). Inoltre, rispetto alla popolazione generale, la percentuale di depressione nei pazienti affetti da CKD risulta essere 2-3 volte maggiore. Possibili spiegazioni che giustificano una così alta incidenza sono da ricercare in fattori sia ambientali (non dipendenti strettamente dalla malattia renale) che biologici (fattori relativi alla malattia in sé). In particolare, tra le possibili cause ambientali, ritroviamo: a) qualità della vita ridotta dalla necessità di frequenti visite ambulatoriali e dall'alta incidenza di ricoveri, da restrizioni dietetiche, dall'alto numero di farmaci assunti e dalla necessità di recarsi tre volte a settimana presso la struttura di riferimento per eseguire il trattamento dialitico; b) limitazioni funzionali e sintomi fisici legati alla malattia di base e alla sindrome uremica responsabili di comorbidità antecedenti e successive all'inizio della dialisi (demenza, malattia cerebrovascolare, ecc.); c) sintomi fisici

**TABELLA 1** - Principali domini cognitivi

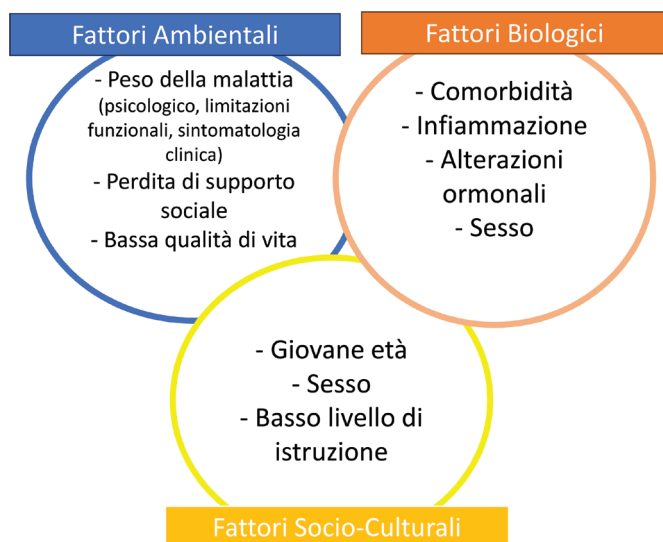
Domini cognitivi	
Attenzione	Selezione di informazioni specifiche all'interno di un canale sensoriale, ignorando tutti gli altri dati.
Memoria	Registrazione e richiamo delle informazioni. Esistono diversi tipi di memoria indipendenti, come la memoria esplicita (p. es., per le parole e la storia), la memoria implicita (p. es., per le azioni e le abilità), la memoria a breve termine e la memoria di lavoro (con un numero limitato di elementi che possono essere registrati per breve tempo) e la memoria a lungo termine.
Linguaggio	Ripetizione, comprensione e produzione di parole e frasi.
Abilità visuo-spaziale	Analisi delle informazioni visive, riconoscimento di immagini e riproduzione di disegni.
Funzioni esecutive	Processi mentali necessari per un comportamento finalizzato.



post-dialisi come affaticamento, mal di testa e ipotensione ortostatica; d) peso psicologico di una malattia che influisce in maniera significativa sulla morbilità e sulla mortalità; e) perdita del sostegno familiare e sociale; f) riduzione delle capacità lavorative con conseguente riduzione del reddito. Tra i fattori biologici alterati potenzialmente connessi alla depressione ritroviamo lo stato infiammatorio cronico, le alterazioni ormonali e la presenza di comorbidità cerebrovascolari, tutte in grado di alterare il normale stato dell'umore. Nell'ambito dei fattori sociali, i principali fattori di rischio per l'insorgenza di depressione sono rappresentati dalla giovane età, dal sesso femminile e dal basso livello di istruzione (28,29) (Fig. 2). Studi clinici, infatti, dimostrano come la qualità di vita nelle donne in trattamento emodialitico risulti più bassa in media rispetto agli uomini (30) e che questo sia legato al maggior numero di sintomi depressivi manifestati dalle donne (31). Le differenze di genere osservate in questa popolazione di pazienti in emodialisi sono coerenti con i risultati di studi sviluppati anche in altri contesti e popolazioni. Ci sono dati che suggeriscono che nella popolazione generale e tra i soggetti non dializzati con malattie croniche, le donne hanno una maggiore incidenza di depressione e una qualità di vita peggiore. Allo stesso modo, tra i pazienti non in dialisi, la depressione gioca un ruolo nello spiegare la più bassa qualità di vita nelle donne che negli uomini. Frustrazioni con aspettative disattese e mancanza di supporto sociale sono alcune delle potenziali spiegazioni suggerite per giustificare la maggiore probabilità di depressione e la qualità di vita più scarsa tra le donne che tra gli uomini (32).

### Qual è l'accesso vascolare migliore per le donne

I pazienti sottoposti a emodialisi cronica (HD) necessitano di un accesso vascolare definitivo, che deve possedere alcune



**FIGURA 2** - Meccanismi coinvolti nell'insorgenza della depressione.

caratteristiche, vale a dire essere facilmente utilizzabile, garantire un'adeguatezza dialitica tale da non impattare sulla qualità della vita ed essere psicologicamente ben accettato. Le tre opzioni disponibili sono: fistola arterovenosa nativa (FAVn), fistola arterovenosa protesica (FAVp) e catetere venoso centrale (CVC). Le Linee Guida per l'accesso vascolare raccomandano l'uso di accessi arterovenosi (AV) FAVn e FAVp rispetto ai CVC per l'emodialisi, a causa del minore rischio di mortalità e morbilità (33). È noto in Letteratura che le FAVn offrono una maggiore pervietà a lungo termine, minori complicanze e percentuali di infezione più basse rispetto alle FAVp o ai CVC. Nonostante questi vantaggi, le donne continuano a essere meno rappresentate tra i pazienti con FAV, probabilmente a causa del diametro vascolare più esiguo che determina tassi più elevati di fallimento precoce dell'accesso vascolare (34). Le differenze legate al sesso, dunque, continuano a persistere nell'approccio all'accesso vascolare per l'avvio dell'emodialisi. Markell et al. (35) hanno analizzato 187.555 pazienti in emodialisi dello United States Renal Data System (USRDS) e hanno riportato che la percentuale di utilizzo di FAV era inferiore del 30% nelle donne che negli uomini. In un altro studio, sempre americano, con un campione maggiore (> 1.000.000 di partecipanti) i risultati sono risultati sovrapponibili (36). I numerosi benefici clinici della FAV suggeriscono che si dovrebbe fare uno sforzo maggiore per favorire le FAVn nelle donne. La pervietà della FAV nel sesso femminile potrebbe essere migliorata se pazienti e personale fossero adeguatamente istruiti e dotati di strumenti e competenze adeguati. Lo screening preoperatorio e il monitoraggio postoperatorio ecografico sono strumenti importantissimi per identificare e mantenere la pervietà delle FAV. Non è da meno l'esercizio fisico che può migliorare il diametro vascolare e che può essere ancora più vantaggioso per le donne (37).

### La visione paziente-centrica dell'accesso dialitico

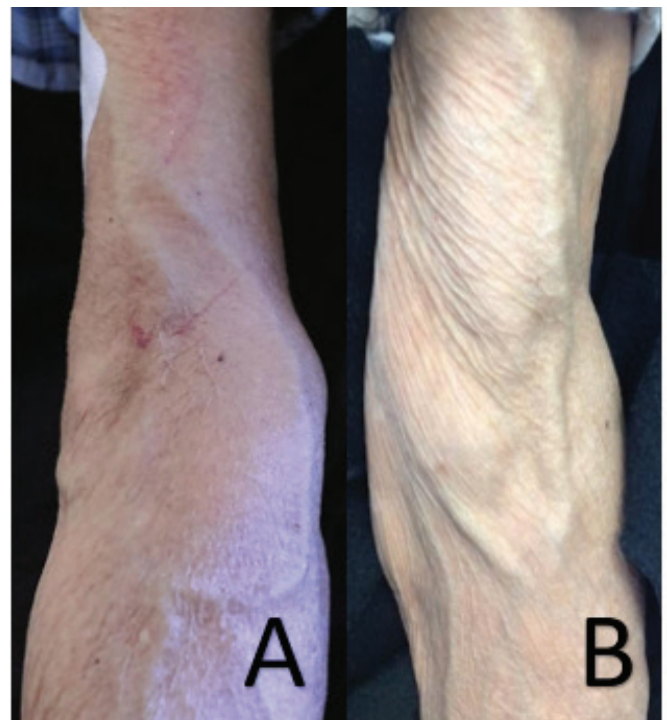
Per definire come la differenza di genere si comporta nell'ambito dell'accesso vascolare è necessario fare alcune precisazioni. In prima istanza l'età e lo stile di vita della donna contribuiscono alla scelta della metodica dialitica e quindi dell'accesso per dialisi. Quando l'inizio della terapia sostitutiva è un'evenienza inevitabile, come per esempio per le pazienti con rene policistico o affette da glomerulonefriti (vale a dire, con una lunga storia nefrologica), è più corretto parlare di scelta dell'accesso dialitico. In genere, ma non in assoluto, pazienti giovani entro i 50-60 anni di età, che svolgono una vita lavorativa o familiare attiva, spesso scelgono la dialisi peritoneale, metodica che consente una maggiore libertà di movimento durante la giornata, specialmente se sono trattate in APD (dialisi peritoneale automatizzata), che viene svolta generalmente nelle ore notturne. Viceversa, nello stesso ambito, c'è chi sceglie di "non portare la malattia in casa" optando per l'emodialisi; in tal caso è opportuno valutare bene la scelta dell'accesso vascolare. Avanzando con

l'età aumentano inevitabilmente le comorbidità, in particolare quelle legate allo stato uremico, come cardiopatie, discopatie e osteopatie, e, per questa ragione, donne in età più avanzata generalmente vengono indirizzate alla terapia emodialitica, che richiede un monitoraggio clinico più stretto (due-tre volte a settimana) da parte del personale sanitario del centro dialisi. Quando l'inizio della dialisi è invece un evento acuto o subacuto, la scelta della metodica e quindi dell'accesso vascolare dipende dalle condizioni cliniche del paziente al momento dell'avvio alla dialisi, dallo stile di vita, dal livello di igiene personale, dallo stato sociale e dall'età. Per esempio, una donna ultraottantenne allettata, diabetica, con cardiopatia grave e che assume anticoagulanti sarà gestita meglio con un catetere venoso centrale (CVC) che non con una FAV. Queste precisazioni derivano da un argomento ben rappresentato a livello delle Linee Guida, in particolare dalle KDOQI, che indirizzano la scelta dell'accesso vascolare verso una prospettiva paziente-centrica ("patient-centered"). Questo significa che la scelta è dettata dalle caratteristiche e dalle esigenze del paziente e si traduce nel concetto di "cosa è meglio fare per *quel* paziente". Sarà quindi soprattutto competenza del medico che ha in cura il paziente indirizzarlo verso la scelta migliore. Quindi, dal momento che la strategia di accesso alla dialisi riflette il *LifePlan* della CKD, in base al quale l'accesso dialitico appropriato si allinea alla modalità di terapia sostitutiva, questo deve essere *individualizzato* per aiutare ciascun paziente a raggiungere i propri obiettivi di vita in modo sicuro.

### Aspetti psicologici

L'accesso vascolare è più di un intervento chirurgico. Un accesso vascolare indica un'imminente dialisi, eventualità emotivamente molto impegnativa. I pazienti si sforzano di preservare l'albero vascolare per la propria sopravvivenza, ma allo stesso tempo lo descrivono come un pensiero angosciante che sconvolge la loro identità e il loro stile di vita (38). Un'educazione e una consulenza tempestive sull'accesso vascolare e la costruzione di un rapporto di fiducia tra pazienti e operatori sanitari possono migliorare la qualità della dialisi e portare a risultati migliori per i pazienti con CKD che necessitano di dialisi. L'aspetto psicologico legato all'accesso vascolare nel genere femminile è ancora poco esplorato in Letteratura; quindi, quello che è possibile rilevare si basa sull'esperienza professionale personale. Quando una donna si avvicina alla dialisi concentra la sua attenzione sulla qualità della vita e considera se questa è garantita da una FAV piuttosto che da un CVC, la sua scelta dovrebbe essere favorita. Tuttavia, il ruolo del medico e dell'infermiere dovrebbe essere quello di educare la paziente sulla scelta più idonea per lei e per la sua condizione clinica. Quando una donna si trova di fronte alla complicità della dialisi non ha speranze, *deve fare la dialisi*. Una donna può essere giovane o anziana, mamma o nonna, attiva o sedentaria, e la percezione del proprio essere in

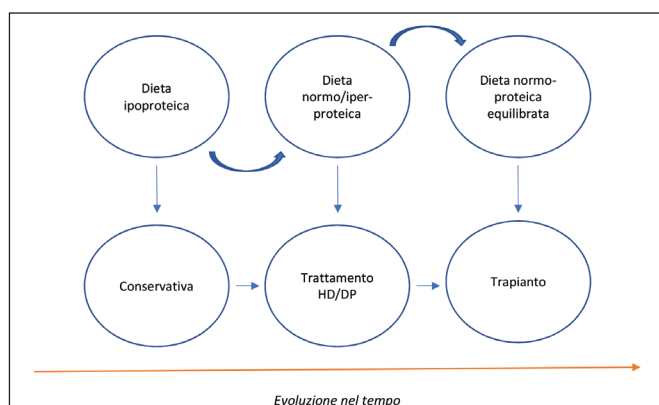
relazione alla dialisi deve essere assolutamente compatibile con lo stile di vita e con il contesto familiare e sociale. La CKD e quindi la dialisi sono condizioni che una persona porterà con sé tutta la vita e le scelte in relazione a queste dovrebbero essere dettate dall'amor proprio e dei propri cari. La percezione della precarietà dovrebbe indirizzare ogni paziente ad affidarsi al sanitario nella scelta dell'accesso vascolare e dialitico nella speranza che esso comporti un miglioramento della qualità della vita in rapporto alla patologia. Altro aspetto legato alla FAV potrebbe essere rappresentato da quello estetico. Nel tempo le FAV possono sviluppare dilatazioni aneurismatiche che possiamo definire anti-estetiche, ma anche le stesse cicatrici chirurgiche potrebbero rappresentare un ostacolo alla scelta dell'accesso vascolare. Le nuove tecnologie hanno portato ad affrontare anche questa tematica e la fistola endovascolare (EndoFAV) potrebbe rappresentare una soluzione. L'EndoFAV è una FAV che viene confezionata con l'inserimento di piccoli cateteri all'interno dei vasi, quindi senza cicatrice chirurgica, attraverso l'erogazione di energia termica o di energia a radiofrequenza (39,40). I risultati sono non solo l'assenza di cicatrice ma anche il minor rischio di sviluppo di dilatazioni aneurismatiche (Fig. 3). Il limite di questa nuova metodica è rappresentato dai criteri di selezione del paziente estremamente restrittivi, come descritto in Letteratura (41).



**FIGURA 3** - Nella foto A vediamo l'arto di un paziente che ha confezionato un'EndoFAV in prima giornata postoperatoria in assenza di cicatrice. Nella foto B vediamo lo stesso paziente a distanza di un mese dal confezionamento della FAV endovascolare.

## Compliance vs concordance nel supporto nutrizionale

Storicamente la medicina ha sempre messo l'uomo al centro degli studi, limitando la salute femminile ai soli aspetti relativi alla riproduzione. Solo recentemente è diventato chiaro come lo sviluppo della medicina, avvenuto attraverso studi condotti quasi solo su uomini, si fosse basato sull'idea di proteggere la donna e sull'errato pregiudizio scientifico che fosse diversa dall'uomo solo per le dimensioni (42). La medicina di genere rappresenta invece un obiettivo strategico anche per il Servizio Sanitario Nazionale che va verso una medicina personalizzata, più aderente alle specifiche necessità di ciascuno e quindi più efficace ed economica. La conoscenza convenzionale, che risulta dall'osservazione e dall'esperienza, supporta la convinzione che ci sono differenze di genere nell'acquisizione, nella preparazione e nel consumo del cibo e per tale motivo è indispensabile considerare le variabili che entrano in gioco quando si definiscono e si concordano percorsi di cura, in particolare nella presa in carico di persone con malattie croniche come la CKD. Proprio in questo ambito gli aspetti correlati alla nutrizione acquisiscono connotazioni multiformi. Per tutta la loro vita i pazienti dovranno infatti affrontare frequenti, complesse e talvolta difficili modificazioni dietetiche (Fig. 4), al fine di preservare la funzione renale e la composizione corporea e di essere protetti dagli effetti collaterali della terapia farmacologica (43). Si osserva tuttavia una discrepanza tra le indicazioni dietetiche fornite dagli operatori sanitari e il concreto comportamento alimentare dei pazienti, sovrapponibile a quanto rilevato per il trattamento farmacologico nella CKD, in cui il 25-50% dei soggetti non segue correttamente le prescrizioni fornite (44). Diventa perciò particolarmente rilevante il ruolo degli operatori sanitari nel promuovere la *compliance/concordance* al trattamento, cercando sempre la collaborazione dei pazienti e dei caregiver. Il termine "compliance" è utilizzato per definire l'atteggiamento del paziente che segue il trattamento



**FIGURA 4** - Le fasi della malattia renale e i cambiamenti della dieta. Il supporto nutrizionale nella malattia renale cronica.

prescritto in quanto considera il paziente un semplice esecutore degli ordini dell'operatore sanitario (45), mentre il termine "concordance" definisce la decisione informata del paziente. La differenza fondamentale tra "compliance" e "concordance" è che quest'ultima richiede la partecipazione attiva di due persone, l'operatore sanitario e il paziente, che hanno entrambi un ruolo significativo nel promuovere l'aderenza al trattamento (46). Per aumentare i livelli di *compliance* e *concordance* al supporto nutrizionale è necessario attivare un processo educativo articolato in interventi informativo-formativi individualizzati e adeguati al livello di adattamento del paziente. Gli interventi dovrebbero tenere conto dei fattori correlati alla costruzione della motivazione personale e, di conseguenza, puntare a strategie per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico.

## Conclusioni

Riteniamo che esista un'influenza del genere sulla scelta sia del percorso predialitico che della metodica sostitutiva stessa, e questo come risultato di un differente approccio alle politiche di cura oltre che di scelte dettate da retaggi culturali. L'influenza di quadri morbosi più o meno prevalenti in un genere, talvolta dettati dalla condizione di uremia stessa, condiziona inevitabilmente le prospettive terapeutiche e l'approccio alla scelta della cura.

Pertanto, la medicina orientata sul genere rappresenterà sempre di più un obiettivo strategico del SSN, che, attraverso la conoscenza delle variabili presenti in un percorso di cura legate al genere stesso, permetta di personalizzare il trattamento per una migliore qualità di vita delle persone con CKD, ottimizzando anche la spesa sanitaria.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al; ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):806-814. [CrossRef PubMed](#)
- Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(3):151-164. [CrossRef PubMed](#)
- Mandreoli M. Influenza di genere e sesso nello sviluppo e nel decorso delle malattie renali. *G Clin Nefrol Dial*. 2023;35:1-7.
- United States Renal Data System. *USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States*. USRDS; 2016.

5. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J.* 2019;12(5):702-720. [CrossRef PubMed](#)
6. Neugarten J, Golestaneh L. Influence of sex on the progression of chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1339-1356. [CrossRef PubMed](#)
7. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. CKD Prognosis Consortium. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016 Jan 12;315(2):164-74. [CrossRef PubMed](#)
8. Minutolo R, Gabbai FB, Chiodini P, et al; Collaborative Study Group on the Conservative Treatment of CKD of the Italian Society of Nephrology. Sex Differences in the Progression of CKD Among Older Patients: Pooled Analysis of 4 Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):30-38. [CrossRef PubMed](#)
9. Swartling O, Rydell H, Stendahl M, Segelmark M, Trolle Lagerros Y, Evans M. CKD progression and mortality among men and women: a nationwide study in Sweden. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(2):190-199.e1. [CrossRef PubMed](#)
10. Chesnaye NC, Carrero JJ, Hecking M, Jager KJ. Differences in the epidemiology, management and outcomes of kidney disease in men and women. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(1):7-20. [CrossRef PubMed](#)
11. Ciarambino T, Crispino P, Giordano M. Gender and Renal Insufficiency: Opportunities for Their Therapeutic Management? *Cells.* 2022;11(23):382. [CrossRef PubMed](#)
12. Swartling O, Yang Y, Clase CM, et al. Sex differences in the recognition, monitoring, and management of CKD in health care: an observational cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(10):1903-1914. [CrossRef PubMed](#)
13. Bello AK, Ronksley PE, Tangri N, et al. Quality of chronic kidney disease management in Canadian primary care. *JAMA Netw Open.* 2019;2(9):e1910704. [CrossRef PubMed](#)
14. United States Renal Data System. 2023 *USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Online](#) (Accessed January 2024)
15. Vogel SL, Singh T, Astor BC, Waheed S. Gender differences in peritoneal dialysis initiation in the US end-stage renal disease population. *Perit Dial Int.* 2020;40(1):57-61. [CrossRef PubMed](#)
16. Beckwith H, Thomas N, Adwaney A, et al. Gender Differences in Experiences and Expectations of Hemodialysis in a Frail and Seriously Unwell Patient Population. *Kidney Int Rep.* 2022;7(11):2421-2430. [CrossRef PubMed](#)
17. Lipnicki DM, Crawford J, Kochan NA, et al; Sydney Memory and Ageing Study Team. Risk factors for mild cognitive impairment, dementia and mortality: The Sydney Memory and Ageing Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(5):388-395. [CrossRef PubMed](#)
18. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, et al; Chronic Renal Insufficiency Cohort Investigators. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):338-345. [CrossRef PubMed](#)
19. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology.* 2013;80(5):471-480. [CrossRef PubMed](#)
20. van Zwieten A, Wong G, Ruospo M, et al; COGNITIVE-HD study investigators. Prevalence and patterns of cognitive impairment in adult hemodialysis patients: the COGNITIVE-HD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1197-1206. [CrossRef PubMed](#)
21. Liabeuf S, Pepin M, Franssen CFM, et al; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant.* 2021;37(suppl 2):ii33-ii44. [CrossRef PubMed](#)
22. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):782-790. [CrossRef PubMed](#)
23. Rotondi S, Tartaglione L, Pasquali M, et al. Association between Cognitive Impairment and Malnutrition in Hemodialysis Patients: Two Sides of the Same Coin. *Nutrients.* 2023;15(4):813. [CrossRef PubMed](#)
24. Mazumder MK, Paul R, Bhattacharya P, Borah A. Neurological sequel of chronic kidney disease: from diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain. *Sci Rep.* 2019;9(1):3097. [CrossRef PubMed](#)
25. Liu J, Chen K, Chen J, et al. Incidence and risk factors of cognitive dysfunction in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Semin Dial.* 2023;36(5):358-365. [CrossRef PubMed](#)
26. Weber MT, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause.* 2012; 19(7):735-741. [CrossRef PubMed](#)
27. Shirazian S, Grant CD, Aina O, Mattana J, Khorassani F, Ricardo AC. Depression in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. *Kidney Int Rep.* 2016;2(1):94-107. [CrossRef PubMed](#)
28. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):424-432. [CrossRef PubMed](#)
29. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;69(9):1662-1668. [CrossRef PubMed](#)
30. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, et al. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res.* 2007;16(4):545-557. [CrossRef PubMed](#)
31. Lopes GB, Matos CM, Leite EB, et al. Depression as a potential explanation for gender differences in health-related quality of life among patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2010;115(1):c35-c40. [CrossRef PubMed](#)
32. Hankin BL, Abramson LY. Development of gender differences in depression: an elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychol Bull.* 2001;127(6):773-796. [CrossRef PubMed](#)
33. Stevenson KB, Hannah EL, Lowder CA, et al. Epidemiology of hemodialysis vascular access infections from longitudinal infection surveillance data: predicting the impact of NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):549-555. [CrossRef PubMed](#)
34. Frankenfield DL, Roman SH, Rocco MV, Bedinger MR, McClellan WM. Disparity in outcomes for adult Native American hemodialysis patients? Findings from the ESRD Clinical Performance Measures Project, 1996 to 1999. *Kidney Int.* 2004;65(4):1426-1434. [CrossRef PubMed](#)
35. Markell M, Brar A, Stefanov DG, Salifu MO. Gender disparity in fistula use at initiation of hemodialysis varies markedly across ESRD networks-Analysis of USRDS data. *Hemodial Int.* 2018;22(2):168-175. [CrossRef PubMed](#)
36. Shah S, Leonard AC, Meganathan K, Christianson AL, Thakar CV. Gender and Racial Disparities in Initial Hemodialysis Access and Outcomes in Incident End-Stage Renal Disease Patients. *Am J Nephrol.* 2018;48(1):4-14. [CrossRef PubMed](#)



37. Marcus RJ, Marcus DA, Sureshkumar KK, Hussain SM, McGill RL. Gender differences in vascular access in hemodialysis patients in the United States: developing strategies for improving access outcome. *Gen Med*. 2007;4(3):193-204. [CrossRef PubMed](#)
38. Casey JR, Hanson CS, Winkelmayr WC, et al. Patients' perspectives on hemodialysis vascular access: a systematic review of qualitative studies. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(6):937-953. [CrossRef PubMed](#)
39. Beathard GA, Litchfield T, Jennings WC. Two-year cumulative patency of endovascular arteriovenous fistula. *J Vasc Access*. 2020;21(3):350-356. [CrossRef PubMed](#)
40. Lok CE, Rajan DK, Clement J, et al; NEAT Investigators. Endovascular Proximal Forearm Arteriovenous Fistula for Hemodialysis Access: Results of the Prospective, Multicenter Novel Endovascular Access Trial (NEAT). *Am J Kidney Dis*. 2017;70(4):486-497. [CrossRef PubMed](#)
41. Al-Balas A, Varma R, Sharbidre K, Al-Balas H, Almeahi A, Abdel Aal AK, Robbin ML, Allon M. Feasibility of Creation of an Endovascular Arteriovenous Fistula in Patients Undergoing Preoperative Vascular Mapping. *Kidney360*. 2021 Oct 20;3(2):287-292. [CrossRef PubMed](#)
42. ISS – 24 maggio 2019, La Medicina di Genere [Online](#). (Accessed January 2024)
43. Fouque D. Why is the diet intervention so critical during chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2003;13(3):173. [CrossRef PubMed](#). [CrossRef PubMed](#)
44. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15. [CrossRef PubMed](#)
45. Bellizzi V, Bedogni G, Quintaliani G. Compliance alla dieta nella insufficienza Renale Cronica *Giornale Italiano di Nefrologia*. 2008;25(S-42):S45-S49. [Online](#) (Accessed January 2024)
46. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. *J Med Ethics*. 2006;32(9):507-510. [CrossRef PubMed](#)

## #AIRPerLaVita

Care Amiche e cari Amici,  
eccoci qui pronti a ricominciare un nuovo anno che sarà ricco di eventi e di iniziative!!!

Abbiamo iniziato l'anno partecipando a:

✓ **Roma, 10 febbraio 2024: “Vivere con il rene policistico e diventare genitori”.** Durante l'evento abbiamo cercato di informare sulle possibilità, per le coppie fertili con malattie genetiche, di diventare genitori e di accrescere la consapevolezza sul significato di essere genitori al tempo delle nuove frontiere della genetica umana. All'incontro hanno partecipato, oltre a ginecologi esperti di PMA, i genetisti Daniela Zuccarello dell'AOU di Padova e Antonio Capalbo di Juno Genetics. Questo evento fa parte del progetto “Diagnosi preimpianto: viaggio nelle malattie rare” organizzato dal Centro Demetra di Firenze con la Dott.ssa Claudia Livi.

Nelle pagine seguenti troverete l'articolo che riguarda questo incontro dal titolo “*Accompagnare la coppia con rene policistico in un percorso di procreazione medicalmente assistita*” firmato dalla Dott.ssa Daniela Zuccarello (genetista) e dalla Dott.ssa Claudia Livi (ginecologa).

Troverete anche l'articolo “*Personalizzazione della terapia ormonale per le donne affette da malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD): strategie attuabili e prospettive future*” firmato dalla Dott.ssa Maria Teresa Sciarrone Alibrandi (nefrologa) e dalla Dott.ssa Micaela Petrone (ginecologa);

✓ **Roma, 1 marzo 2024: “ADPKD UP TO DATE 2024”.** Nel corso di questo evento hanno partecipato esperti nazionali e internazionali. La Dott.ssa Roser Torra ha presentato in anteprima la prima edizione degli aggiornamenti delle Linee Guida internazionali KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), dedicate al rene policistico. Si è parlato anche delle nuove ricerche sul 2DG (Dott.ssa Alessandra Boletta), una sorta di zucchero “finto”, che viene assorbito dalle cisti,

ma che, invece di nutrirle, le fa atrofizzare. Sono stati presentati gli ultimi studi di medicina di genere: le donne con rene policistico sembrano avere un'evoluzione verso l'insufficienza renale più rapida dell'uomo. È stato fatto un focus anche sugli aspetti cardiovascolari della malattia e sull'interessamento dell'osso nel corso dell'insufficienza renale causata da PKD. In nostra rappresentanza ha partecipato il nostro Presidente Luisa Sternfeld Pavia in qualità di docente;

✓ **Roma, 8 marzo 2024: ATTUALITÀ TERAPEUTICHE E NEFROLOGICHE IN NEFROLOGIA.** Negli ultimi anni sono stati compiuti significativi avanzamenti nella nostra comprensione del coinvolgimento renale nel corso di malattie sistemiche, delle patologie immunomediate primitive renali, delle patologie genetiche di interesse nefrologico e del trapianto di rene. Di questi avanzamenti si è parlato nel meeting congiunto organizzato dalla Nefrologia e Genetica Clinica dell'Università di Brescia e dalla Nefrologia della Columbia University di New York. Particolare attenzione è stata posta all'evoluzione della comprensione dei meccanismi patogenetici e ai possibili approcci di terapia nei campi identificati. Erano presenti numerosi e qualificati relatori italiani e stranieri con grande esperienza nella diagnosi e nella terapia delle malattie renali che hanno offerto un momento di confronto sull'implementazione della medicina renale di precisione;

✓ **Roma, 14 marzo 2024: GIORNATA MONDIALE DEL RENE.** In occasione della Giornata Mondiale del Rene siamo stati invitati a partecipare all'incontro alla Camera dei Deputati con la Società Italiana di Nefrologia e Fondazione Italiana del Rene. Abbiamo incontrato l'Onorevole Giorgio Mulè, Vicepresidente della Camera dei Deputati, e l'Onorevole Ugo Cappellacci, Presidente della XII Commissione, per confrontarci sugli obiettivi in termini di screening e di diagnosi precoce, sulle necessità dei pazienti e su quanto è stato fatto nel campo della nefrologia, sulle aspettative future e sui problemi in corso. L'Onorevole Giorgio Mulè, nell'intervento di apertura dei lavori, ha annunciato di aver depositato una proposta di legge che introduce lo screening per l'individuazione delle malattie renali nella popolazione adulta fragile o con patologie croniche. Sono stati stanziati 3 miliardi di euro. L'Onorevole Ugo Cappellacci si è impegnato a portare questa proposta di legge in Commissione entro due settimane per la discussione.

Received: March 20, 2024

Accepted: March 20, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico  
Il Presidente  
Luisa Sternfeld Pavia  
email: [luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it](mailto:luisa.sternfeld.airp@renepolicistico.it)





14 Marzo 2024, Giornata Internazionale del Rene: Incontro alla Camera dei Deputati insieme alla Società Italiana di Nefrologia e alla Fondazione Italiana del Rene.

Con molto orgoglio e con un po' di commozione sono tanto contenta e fiera di comunicare a tutti voi che il Consiglio Direttivo di AIRP ha stanziato un contributo per favorire un **“Progetto di intervento psicologico e di valutazione dell'ansia in pazienti affetti da ADPKD”**. Il seguente progetto nasce dalla collaborazione tra l'U.O. di Nefrologia e Dialisi (Prof. Vezzoli) e il Servizio di Psicologia Clinica e della Salute (Prof.ssa Di Mattei). Si svolgerà all'interno dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano e coinvolgerà nello specifico non solo i pazienti con ADPKD afferenti all'ambulatorio, alla dialisi e al Reparto di Nefrologia, **ma anche i pazienti esterni** che si rivolgono all'Associazione e che necessitano di un supporto psicologico.

Questo servizio verrà svolto online con la Dott.ssa Sara Farinone, psicologa.

Il compito dello psicologo è quello di dare al paziente una visione realistica delle difficoltà che dovrà affrontare a causa della malattia, cercando di fargli avere un'immagine

meno negativa di sé come malato e facendo in modo che si ponga nella maniera più adeguata possibile di fronte al cambiamento in atto a livello personale ed esistenziale. Il lavoro dello psicologo risulta cruciale nel guidare i pazienti e i loro familiari verso un percorso di accettazione e di adattamento alla malattia. Questo supporto psicologico non solo è volto a migliorare la qualità della vita dei pazienti, ma contribuisce anche a promuovere una maggiore aderenza alle indicazioni terapeutiche e ai trattamenti prescritti, facilitando così un approccio più efficace alla gestione della malattia e dei suoi impatti sulla vita quotidiana.

**Vi comunicheremo tramite email le modalità per accedere al servizio sia in presenza che online.**

Intanto vi invitiamo a leggere, nelle prossime pagine, l'articolo *“Sostenere il percorso in una patologia complessa: il ruolo dello psicologo nella gestione multidisciplinare della malattia del rene policistico”* della Dott.ssa Sara Farinone.

## Prossimi appuntamenti

- **Rimini, 6, 7, 8 maggio: 42° Congresso SIAN - Infermieristica Nefrologica: ruolo, competenze e sostenibilità.** Le competenze dei professionisti della salute sono un fattore strategico per l'eccellenza del Sistema Sanitario Nazionale e la specificità delle stesse per un infermiere di nefrologia, in continuo rinnovamento, necessitano di un riconoscimento professionale e istituzionale. Nel 42° Congresso Nazionale SIAN un importante focus ci porterà nell'ambito della certificazione delle competenze e dei percorsi di crescita infermieristica. Approfondiremo il percorso sulla dialisi peritoneale alla luce di un futuro ipertecnologico e territoriale, la gestione infermieristica delle malattie rare e, non ultimo, come rendere più ecologica la branca nefrologica. Il Congresso vuole stimolare l'uditore a percepire luci e ombre con maggiore sensibilità verso l'ambiente e l'inquinamento atmosferico, dal momento che quest'ultimo si riflette sulla salute delle persone con un aumento dell'incidenza e della progressione delle malattie croniche, e stabilire quali strategie mettere in atto per risparmiare energia e assicurare un'efficace gestione dei rifiuti pericolosi e un ragionevole consumo di acqua, rendendo “ecologica” la dialisi. Come sempre degli approfondimenti di alta qualità saranno espletati durante i Workshop nell'ambito di trapianto, accessi vascolari e ricerca.
- Il **31 maggio** scadrà il **Concorso Nazionale “Quirino Maggiore”** di Narrativa, Poesia e Fotografia in Nefrologia, Dialisi

e Trapianto. Questa 5<sup>a</sup> edizione 2024 sarà dedicata a un malato particolare, **“il nostro SISTEMA SANITARIO NAZIONALE”**, una delle cose migliori fatte dal dopoguerra a oggi, vale a dire a quel sistema che ha lo scopo di garantire a tutti i cittadini l'attuazione dell'articolo 32 della Costituzione Italiana dove si legge che “la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività”. Anche in questa 5<sup>a</sup> edizione resta centrale il tema libero del Concorso nelle sue tre sezioni, Narrativa breve, Poesia e Fotografia. **Vi invitiamo a partecipare per fare sentire anche la nostra voce.**

I lavori dovranno essere prodotti in formato digitale entro e non oltre il **31 maggio 2024** e inviati via email a: [concorso-narrativanefro@gmail.com](mailto:concorso-narrativanefro@gmail.com).

Per il Bando del concorso il link è: [Online](#).

- **Brescia, 28-29 giugno: THIRD JOINT MEETING BRESCIA-COLUMBIA NY ON KIDNEY DISEASES.** All'interno del Congresso ci sarà nel pomeriggio del 29 giugno una **Sessione dedicata al Rene Policistico. Sarà nostra cura inviarvi un'e-mail con tutte le indicazioni della location e con le modalità per partecipare.**
- **Riccione, 15-19 ottobre:** parteciperemo come ogni anno con un desk al 65° Congresso Nazionale di Nefrologia (SIN).
- **Bari, 31 Maggio-1 Giugno:** all'interno dell'evento, in fase di definizione, ci sarà nel pomeriggio del 1 Giugno una sessione dedicata al Rene Policistico. I dettagli saranno comunicati successivamente.



Purtroppo il 1° marzo è venuta a mancare **Tess Harris**, nostra amica e cara collega, nonché Presidente di **PKD International**.

**Tess** era una donna colta e brillante, da sempre al servizio delle Associazioni di pazienti affetti da rene policistico. Credeva moltissimo nella collaborazione internazionale e dalla sua visione è

nata **PKD International**, di cui **AIRP** è socia fondatrice.

Per più di un decennio **AIRP** ha collaborato con **Tess Harris** a numerosi progetti che coinvolgevano pazienti e scienziati di altissimo livello internazionale. Con lei abbiamo unito le forze, partecipato ai grandi Congressi e portato la voce dei pazienti tra le istituzioni e in seno alla comunità scientifica.

Oltre a essere la Presidente della nostra consorella inglese **Polycystic Kidney Disease (PKD) Charity UK**, **Tess** era anche

Presidente della **Ciliopathy Alliance** e di **FEDERG** (un'altra Associazione alla quale ci aveva caldamente invitato a partecipare).

Grazie alla sua visione internazionalistica, la nostra Associazione si è sviluppata a livello internazionale e abbiamo accresciuto la nostra sfera di influenza e il nostro network a livello europeo.

Con **Tess** se ne va una voce autorevole nel mondo delle malattie rare e delle Associazioni di pazienti. Ci lascia però una grande eredità: una rete coesa di Associazioni dedicate allo sviluppo della ricerca sul rene policistico e una fitta rete di Associazioni dedicate ai pazienti affetti da malattie renali anche diverse ma capaci di unire le forze per raggiungere obiettivi comuni. Un fronte compatto di scienziati interessati a instaurare un dialogo paritario e stimolante con le Associazioni di pazienti e disponibili a integrare il loro lavoro con le nostre opinioni.

Ed è su questa strada fatta di cooperazione e dialogo che **AIRP** continuerà ad avanzare, con gratitudine e determinazione, per migliorare la qualità della vita di tutti i pazienti e per garantire loro l'accessibilità alle cure.

Il Consiglio Direttivo e tutto lo staff di **AIRP** vogliono ricordare il carissimo amico e sostenitore, **Antonio Mastrolonardo**, che nel mese di febbraio ci ha improvvisamente lasciato. La sua

raffinata cultura, la sua signorilità e la sua dedizione verso il prossimo ci hanno sempre accompagnato e per questo lo ringraziamo e lo ricordiamo con tanto affetto e infinita gratitudine.

Ringraziamo sempre di cuore tutti coloro che ci hanno rappresentato con le bomboniere **AIRP** ([Online](#)).

Un affettuoso saluto e a presto,

Luisa

**IL VOSTRO AIUTO È SEMPRE PIÙ IMPORTANTE E VE NE SIAMO GRATI**

Non dimenticatevi di donarci il vostro 5x1000

**Scrivi il codice fiscale AIRP**  
**97422810156**

Nella tua dichiarazione dei redditi firma nella casella riservata a:

“Sostegno degli Enti del Terzo Settore iscritti nel RUNTS di cui all’art. 46, C. 1, del d.lgs. del 3 luglio 2017, n. 117, comprese le Cooperative Sociali ed escluse le Imprese Sociali costituite in forma di Società, nonché sostegno delle ONLUS iscritte all’anagrafe”



# La voce dei pazienti

## Una storia familiare assai nota

Mi è rimasto impresso l'ultimo desiderio della mia mamma che ammalata di cancro a 82 anni espresse, pur non essendo pienamente consapevole di ciò che l'avrebbe portata via da tutti noi, disse: "Prendete i miei reni e il cuore e tutto ciò che potete e donate". La mia mamma aveva vissuto una vita infernale, vedova di papà affetto da rene policistico, a soli 37 anni era rimasta sola con 6 figli tra cui il più piccolo di soli 3 anni. Purtroppo, come se non bastasse, era diventata il punto di riferimento di tutta la famiglia (lato paterno), perché dolorosamente ebbe modo di assistere alla dipartita di molti fratelli/sorelle di papà e tutti per la stessa causa. Lei era sempre là in ospedale a confortare, sostenere, aiutare giorno e notte. Dotata di una salute di ferro, al punto di lasciare perplessi i medici che pure l'hanno curata per un non meglio identificato tumore, perché era dotata, nonostante tutto, di una salute psico-fisica perfetta: le analisi erano perfette, il cuore era fortissimo, i reni intatti (stava meglio lei che io).

Naturalmente, per la presenza del tumore e per l'età, i medici non hanno minimamente preso in considerazione la richiesta di donazione. Oggi, mi piace ricordarla per l'abnegazione che ha sempre mostrato verso la sua famiglia acquisita, per la forza che ha trasmesso a noi figli (3 su 6 abbiamo ereditato il gene malefico, peraltro la mutazione peggiore) e, infine, perché qualcosa lei l'ha donato ed è l'atteggiamento che tuttora contraddistingue mia sorella: la forza legata alla speranza. Mia sorella non si avvilisce. E allora, sì, qualcosa possiamo fare nel nostro intimo per allontanare l'idea della dialisi che terrorizza tutti noi, affidarci a un'alimentazione accorta, seguire senza trasgressioni le direttive del proprio nefrologo, sostenere pensieri che ci proiettino al futuro e che ci fanno venire voglia di futuro e, infine, sentendoli questi benedetti/maledetti enormi reni, incitandoli a resistere alla malattia, finché si può... [...].

T.P.

Received: March 18, 2024

Accepted: March 18, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

AIRP • Associazione Italiana Rene Policistico  
Via Bazzini 2  
20131 Milano - Italy  
email: [segreteria@renepolicistico.it](mailto:segreteria@renepolicistico.it)

## La vita può riservare delle bellissime sorprese

"Sono affetta da malattia policistica epato-renale, diagnosticata 34 anni fa. La progressione della malattia è stata lenta fino a circa due anni fa, quando la creatinina e il GFR avevano raggiunto livelli utili per poter pensare a un trapianto eventualmente pre-emptive. Su consiglio del nefrologo che mi seguiva, sono stata messa in contatto con il centro trapianti di Bologna, centro regionale di riferimento per l'Emilia Romagna, regione alla quale appartengo. Ho intrapreso tre strade di inserimento in lista a Bologna, a Firenze e trapianto da vivente pre-emptive. All'interno della mia famiglia mio marito e mia sorella sono risultati non compatibili, intanto il GFR scendeva e la dialisi cominciava a essere presa in considerazione. Una coppia di amici, moglie e marito, al corrente della mia situazione, hanno deciso, all'insaputa mia e della mia famiglia, di prendere contatti con il centro trapianti di Bologna con l'intenzione di eseguire gli esami di compatibilità ed eventualmente di donare. L'intento era quello di dirmi tutto, possibilmente, a trapianto avvenuto, ma ciò non è consentito perché serve il consenso del ricevente. Considerato che i possibili donatori esulavano dal contesto familiare, l'accettazione inizialmente per me non è stata semplice, ho iniziato un percorso psicologico, presso il centro trapianti, che mi ha posto nelle condizioni di poter decidere autonomamente e con serenità. Abbiamo eseguito gli esami di compatibilità e il marito non è risultato compatibile ma la moglie sì. Il trapianto è stato effettuato a Bologna il 10 gennaio 2024 ed è andato tutto bene sia per la donatrice che per me. Ho piacere di condividere questa storia per dare speranza a tutte le persone che come me hanno bisogno del trapianto e condividere il fatto che la vita può riservare sorprese straordinarie anche al di fuori dell'ambito familiare".

Milva Arcangeli



### **Quando il medico fa la differenza, quando c'è totale empatia con il paziente, le cure sono più efficaci**

Quindici anni fa, iniziarono casualmente i miei primi passi nella gestione di una malattia genetica relativamente rara: la *malattia del rene policistico*. Ciò che sembrava un semplice nuovo incarico nell'ambito della mia specialità si è trasformato invece in un'esperienza che avrebbe ridefinito il significato della mia carriera medica.

Spesso ci troviamo a fare i conti con malattie più famose e altre meno note, ma ciò non diminuisce l'impatto che queste condizioni meno conosciute hanno sulla vita di chi ne è affetto.

La malattia del rene policistico rappresenta infatti la realtà difficile di un'intera vita per chi ne è affetto. I pazienti e le loro famiglie portano il peso di questa condizione ogni giorno.

Quindi, mano a mano che mi immergevo nelle storie dei pazienti, scoprivo che c'era molto di più da apprendere rispetto a quanto scritto nei testi o incontrato nella pratica comune. Mi rendevo conto delle sfide multiple che bisognava affrontare: ricerca continua, obiettivi da raggiungere e soprattutto la comprensione profonda degli aspetti umani, che spesso vengono trascurati quando una malattia è meno conosciuta.

Spinta da questa consapevolezza, ho sentito un profondo desiderio di fare la differenza. Per questo ho deciso di creare

un ambulatorio dedicato che potesse diventare un punto di riferimento per tutti i pazienti affetti da questa malattia. Ed è nato un obiettivo che ho condiviso con persone straordinarie che mi hanno affiancato e che mi affiancano con entusiasmo, anche nelle difficoltà.

Ogni volta che riusciamo a offrire sollievo o a dare speranza concreta, la nostra passione si rafforza.

Oggi, dopo tanti anni di impegno, guardo indietro e vedo il percorso che abbiamo compiuto. Quello che inizialmente mi era stato affidato per caso si è trasformato davvero in un impegno di vita. Ogni giorno ci applichiamo ad andare oltre i confini dell'ordinario per offrire ai pazienti la migliore assistenza possibile. Non lasciamoci influenzare solo da alcune malattie semplicemente perché più frequenti. Non dobbiamo dimenticare che esistono molte altre condizioni meno note, ma altrettanto dure per coloro che ne sono affetti.

Per concludere, quindi, vorrei condividere un desiderio: il *5x1000*. Questo è il momento in cui possiamo fare davvero la differenza, unendo le nostre forze per sostenere la ricerca, l'assistenza e il supporto per i pazienti e per le loro famiglie.

*"Anche la più piccola donazione ha un significato. Grazie di cuore".*

*Dott.ssa Maria Teresa Sciarone Alibrandi*

# Come accompagnare la coppia con rene policistico in un percorso di diagnosi genetica preimpianto

Daniela Zuccarello<sup>1</sup>, Claudia Livi<sup>2</sup>, Valentina Zicaro<sup>2</sup>, Sara Cammunci<sup>2</sup>, Ludovica Picchetta<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UOC Genetica Clinica, PGT Unit, Azienda Ospedale-Università di Padova - Italy

<sup>2</sup>Centro Procreazione Assistita Demetra, Firenze - Italy

<sup>3</sup>Juno Genetics e Università La Sapienza, Roma - Italy

## Supporting couples with polycystic kidney disease in a preimplantation genetic diagnosis process

Preimplantation diagnosis process for couples with polycystic kidney disease involves several steps: genetic and gynecological counseling, in vitro fertilization (IVF/ICSI), embryo biopsy, genetic analysis, selection of healthy embryos and implantation.

The importance of preimplantation diagnosis for couples affected by polycystic kidney disease (PKD) lies in several key factors:

1. **prevention of inherited disease:** PKD is a genetic disorder with a high likelihood of being passed from parent to offspring. Preimplantation diagnosis offers couples the opportunity to identify and avoid passing on the disease to their children;
2. **family planning options:** by undergoing preimplantation diagnosis, couples can make better decisions about their family planning options. They can select embryos that do not carry the PKD gene mutation and reduce the risk of having a child affected by the disease;
3. **emotional burden reduction:** PKD can lead to significant emotional burdens for affected individuals and their families. Preimplantation diagnosis provides a proactive approach to avoid these burdens by preventing the transmission of the disease to next generations;
4. **enhanced reproductive choices:** with preimplantation diagnosis, couples have a greater control over their reproductive choices. They can pursue assisted reproductive techniques such as in vitro fertilization (IVF) while simultaneously minimizing the risk of passing on PKD to their offspring;
5. **improved pregnancy outcomes:** by selecting embryos that are free of the PKD gene mutation, couples increase the likelihood of having a healthy pregnancy and a child free of the disease. It can lead to improved pregnancy outcomes and the birth of healthy children. Overall, preimplantation diagnosis offers hope and empowerment to couples affected by PKD by providing them with the means to build a family while minimizing the risk of passing the disease to next generations.

**Keywords:** Medically assisted reproduction, NGS, PGT, PMA, Preimplantation genetic diagnosis

## Test genetico preimpianto, PGT

Il test genetico preimpianto (PGT) è la forma più precoce di diagnosi prenatale, in quanto permette di identificare la presenza di malattie genetiche ereditarie e di alterazioni cromosomiche in embrioni ottenuti da fecondazione in vitro prima del loro trasferimento in utero (1).

A differenza delle altre tecniche di diagnosi prenatale invasiva (villocentesi e amniocentesi), il PGT evita il ricorso all'interruzione di gravidanza in caso di risultato positivo all'analisi genetica.

Infatti, i recenti progressi nella comprensione del genoma umano e nelle metodiche di diagnostica molecolare hanno portato a una conoscenza e a una consapevolezza maggiori dei meccanismi alla base di malattie ereditarie, riconducibili ad alterazioni genetiche o cromosomiche. La valutazione del rischio genetico/familiare è particolarmente importante per le coppie che affrontano un percorso di PMA, al fine di intraprendere scelte riproduttive opportune.

Il PGT è l'unico strumento diagnostico che informa le coppie circa lo stato di salute dei propri embrioni prima dell'instaurarsi della gravidanza, in modo da minimizzare i

Received: March 14, 2024

Accepted: March 21, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Daniela Zuccarello

email: [daniela.zuccarello@unipd.it](mailto:daniela.zuccarello@unipd.it)



rischi gestazionali, quali l'aborto spontaneo/terapeutico e le sindromi cromosomiche e genetiche fetali.

Il test viene eseguito nell'ambito di un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA) di II livello, che prevede alcune fasi, illustrate successivamente. La tecnica è sovrapponibile a una villocentesi, in quanto il materiale di partenza per l'analisi è lo stesso, mentre cambia lo stadio a cui avviene l'analisi, che, in questo caso, è molto precoce e prima del trasferimento dell'embrione in utero. È possibile analizzare sia il corredo cromosomico nella sua interezza che malattie genetiche associate a singoli geni, le cui mutazioni sono presenti in uno o in entrambi i partner della coppia e di cui si vuole evitare la trasmissione.

Il PGT può essere effettuato per diverse indicazioni e in base a queste si distingue in 3 distinte tipologie. In particolare, è possibile effettuare il PGT per malattie monogeniche (PGT-M) in caso di patologie ereditarie autosomiche dominanti, come il rene policistico AD, e autosomiche recessive, come il rene (2).

Il PGT-M è infatti indicato per coppie portatrici di malattie causate da alterazione di un singolo gene. Tali malattie possono essere dominanti; quindi, è sufficiente un genitore affetto per avere un rischio di ricorrenza nella prole (50%), oppure recessive, che rappresentano un rischio per i figli nel caso in cui entrambi i genitori siano portatori sani (rischio 25%).

Per poter valutare la fattibilità del PGT durante la prima visita genetica, è necessario conoscere la base molecolare della malattia familiare. Prima di effettuare l'analisi sugli embrioni, viene effettuato un set-up preclinico per verificare la fattibilità dell'indagine e l'informatività dei polimorfismi utilizzati per l'indagine: vengono raccolti i campioni di DNA e l'anamnesi della coppia e dei parenti disponibili; successivamente vengono analizzati sia l'alterazione genetica causativa della malattia sia i diversi marcatori molecolari fiancheggiati, vale a dire dei polimorfismi di lunghezza (STR) o di sequenza (SNP). Si ottiene così l'identificazione dell'aplotipo a rischio, vale a dire la porzione di cromosoma che contiene il gene malato, la cui trasmissione viene analizzata nei vari membri della famiglia coinvolti nell'indagine preliminare. La presenza dei marcatori è fondamentale per dare solidità all'analisi (spesso la sola mutazione non è sufficiente) e per eseguire un'analisi indiretta nel caso in cui la mutazione causativa della patologia non fosse direttamente visibile con un'analisi diretta.

Nel caso del rene policistico causato da mutazioni del gene PKD1, a causa delle sue particolarità, spesso è possibile analizzare solo l'aplotipo a rischio, avendo a disposizione almeno 2 soggetti affetti della famiglia (3).

Dopo il set-up preclinico, in caso di fattibilità positiva all'analisi, la coppia può iniziare il percorso di PMA, al fine di ottenere un numero sufficiente di embrioni da analizzare per la specifica malattia genetica. Viene quindi eseguito il PGT-M

(e successivamente si esegue l'analisi dei cromosomi PGT-A) sul DNA ottenuto dalla biopsia della blastocisti, i cui risultati vengono poi discussi con la coppia per programmare il trasferimento dell'embrione non affetto in utero.

### Consulenza genetica nel PGT

Il percorso di PGT inizia e si conclude con la consulenza genetica, che rappresenta uno step di assoluta importanza e che viene effettuata da genetisti con comprovata esperienza nella diagnosi preimpianto. Durante la consulenza genetica pre-PGT-M, la coppia viene informata sulla condizione genetica in esame e sulle percentuali di rischio di ricorrenza; vengono discusse la gravità, la penetranza, la variabilità fenotipica, la prognosi e le opzioni terapeutiche esistenti. Inoltre, viene verificata la fattibilità di diagnosticare il difetto genetico in questione mediante il PGT, discutendo le eventuali opzioni riproduttive alternative (diagnosi prenatale invasiva e non invasiva, fecondazione eterologa) (4).

Alla coppia vengono illustrati il percorso di diagnosi preimpianto, la necessità per il PGT-M di effettuare uno studio preliminare sul DNA della coppia, propedeutico all'analisi indiretta sull'embrione, e la necessità di coinvolgere ulteriori familiari.

Con la coppia, in consulenza genetica pre-test, vengono esaminate le metodologie e le strategie diagnostiche disponibili per la diagnosi genetica, illustrando i livelli di accuratezza, i parametri qualitativi, le tempistiche, i vantaggi e i limiti della metodica, nonché la percentuale di errata diagnosi. Durante la consulenza, inoltre, il genetista informa la coppia circa l'attendibilità e l'accuratezza diagnostica in relazione al campione biotico ottenuto e illustra tutte le potenziali limitazioni come la possibilità che la diagnosi non sia conclusiva o fattibile per alcuni embrioni, la probabilità di ottenere un embrione non affetto e la possibilità che tutti gli embrioni risultino affetti, dunque non trasferibili per la presenza di difetti genetici e/o cromosomici.

Il processo decisionale riguardante quali embrioni siano trasferibili deve essere discusso con la coppia prima dell'inizio del ciclo di PMA-PGT e aggiornato al bisogno durante o dopo la conclusione del ciclo.

In fase di consulenza è opportuno discutere con la coppia circa la probabilità di ottenere una gravidanza/nascita e il rischio di aborto per ciclo iniziato e per transfer effettuato, correlati all'età materna e alla specifica malattia genetica; è importante anche informare sul destino degli embrioni affetti e dei non affetti in sovrannumero rispetto alle esigenze di pianificazione familiare della coppia e sul destino degli embrioni non diagnosticati o di quelli non idonei al trasferimento. In caso di dubbio diagnostico e/o di necessità di conferma dei risultati ottenuti, viene discussa la possibilità di effettuare una seconda biopsia del trofocodermide, previo consenso informato.

Successivamente, alla fine dell'analisi di set-up preclinico, viene eseguita una consulenza genetica in cui vengono illustrati l'effettiva fattibilità tecnica del test e il rischio a posteriori di trasmissione della malattia, così come, al termine dell'analisi PGT-M, viene eseguita una consulenza post-PGT multidisciplinare, in cui vengono spiegati e chiariti il referto di laboratorio e l'esito del test sugli embrioni.

Infine, in caso di gravidanza, in consulenza genetica prenatale, viene discussa con la coppia la possibilità di effettuare la diagnosi prenatale per confermare il risultato del PGT e l'eventuale follow-up della gravidanza e dei bambini nati.

### Ciclo di procreazione medicalmente assistita (PMA)

Il ciclo di PMA con diagnosi preimpianto è un percorso complesso, che vede la partecipazione coordinata di più specialisti che seguono ognuno un aspetto diverso del percorso ma che perseguono lo stesso obiettivo: aiutare una coppia con malattia genetica ad avere figli liberi dalla malattia.

Perché questo si possa verificare, occorre sottoporsi a un ciclo di PMA in cui la donna stimola il proprio ovaio con opportuni farmaci a produrre un numero maggiore di ovuli di quello prodotto mensilmente durante il ciclo ovulatorio. Quando il medico giudicherà idonea la stimolazione delle ovaie, si procederà al prelievo degli ovuli (un intervento chirurgico minore che avviene in regime ambulatoriale con una leggera anestesia); lo stesso giorno il partner maschile produrrà gli spermatozoi. L'unione degli ovuli e degli spermatozoi darà luogo agli embrioni, che, dal 5° al 7° giorno di sviluppo, verranno sottoposti a biopsia. Gli embrioni, che, in questo stadio, prendono il nome di blastocisti, saranno crioconservati in azoto liquido in attesa del risultato dell'analisi genetica della biopsia che ci dirà quale embrione potrà essere riposizionato nell'utero della donna. Dopo 12 giorni dal transfer sapremo con l'esecuzione del test di gravidanza se l'embrione avrà attecchito e se la gravidanza sarà iniziata.

Questa procedura è la procedura tipica di un ciclo di PMA. Nella diagnosi preimpianto si aggiungono alcune fasi

specifiche, che devono essere effettuate prima dell'inizio della stimolazione; fasi che ci consentiranno di identificare nell'embrione la presenza del gene mutato (Fig. 1).

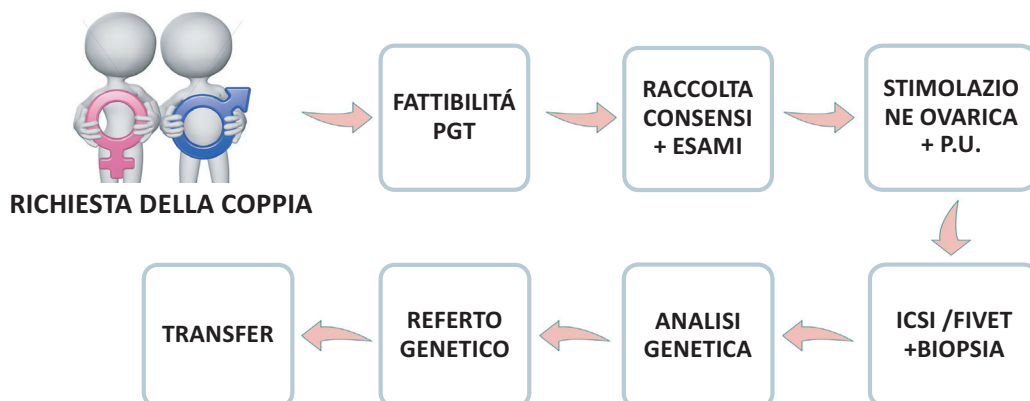
Deve essere in ogni caso fatta, prima di stabilire l'accesso al ciclo di trattamento, una valutazione generale che comprenda:

- lo stato di salute generale;
- le terapie farmacologiche in atto;
- la compatibilità dello stato di salute con la gravidanza (d'intesa con lo specialista che segue la patologia esistente).

La valutazione pretrattamento deve essere completata come nel caso di pazienti che si sottopongono a cicli di FIVET/ICSI senza preimpianto. Tale valutazione include:

- la valutazione della riserva ovarica per la scelta del miglior protocollo possibile di stimolazione ovarica. Esistono condizioni quali endometriosi, cisti ovariche, uso di alcuni farmaci, PCOS, alterazioni intrauterine (come fibromi, polipi, adenomiosi) ed endometriti, che possono potenzialmente ridurre la risposta ovarica e/o l'impianto embrionario;
- la valutazione del campione seminale del partner maschile, più specificatamente per pazienti con condizioni ereditarie potenzialmente associate con una spermatogenesi ridotta;
- la valutazione morfologica dell'utero (ecografia 3D, isteroscopia);
- test sierologici per le malattie infettive, come previsto dalla normativa vigente (d.lgs. 191).

Un punto fondamentale del percorso di PGT-M è costituito dalla necessità di avere un numero sufficiente di embrioni da testare, considerando, per esempio, che, in caso di rene policistico, è del 50% la possibilità di avere embrioni affetti dalla malattia.

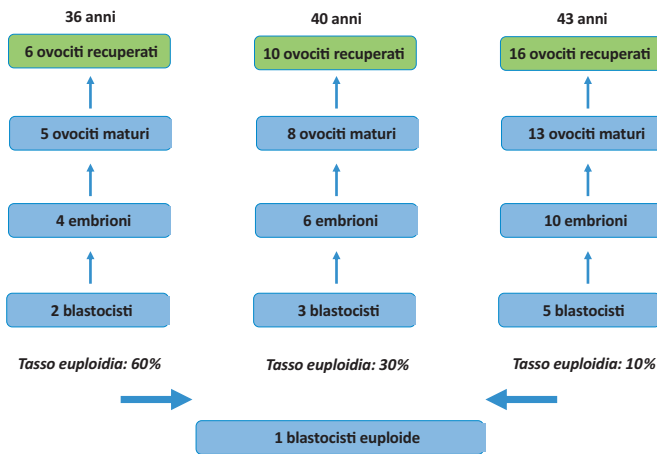


**FIGURA 1** - Percorso ciclo PMA+PGT.

I punti chiave sono due:

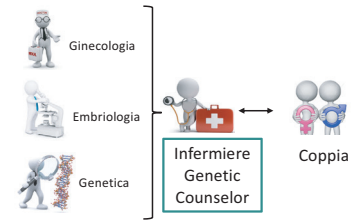
- l'età della donna (perché la riserva ovarica diminuisce con l'età e occorrono molti più ovociti per avere lo stesso numero di blastocisti utilizzabili, come illustrato nella Figura 2);
- la risposta alla stimolazione e l'utilizzo di protocolli specifici per ottenere un numero maggiore di ovuli. Nel caso in cui la riserva ovarica sia ridotta, un protocollo interessante è il DUOSTIM, una doppia stimolazione che avviene nello stesso ciclo ovarico e che ci può consentire in casi adeguati di sfruttare al meglio la risposta alla stimolazione farmacologica delle ovaie e il tempo per ottenere un numero idoneo di ovuli (Fig. 3).

Quindi quali sono le tappe del percorso di procreazione medicalmente assistita con diagnosi preimpianto? Vediamole insieme da vicino in questa sintesi (Fig. 4):



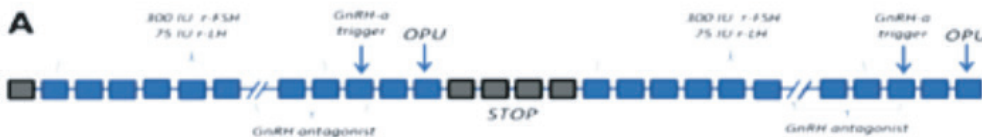
**FIGURA 2** - Schema che dimostra come con all'avanzare dell'età materna si riduce sensibilmente il tasso di embrioni euploidi (con un numero normale di cromosomi) ed aumenta esponenzialmente il numero di ovociti che è necessario recuperare per ottenere una singola blastocisti sana.

L'infermiere specializzato, Genetic Counselor, fa da cerniera tra la coppia e gli altri specialisti, assicurando che la comunicazione tra le varie parti avvenga in tempi e modi corretti.



**FIGURA 4** - Percorso multidisciplinare.

- **fattibilità della diagnosi:** il laboratorio di genetica valuta la documentazione della coppia e dei suoi familiari per valutare la fattibilità del caso;
- **set-up:** il set-up (messa a punto della tecnica) prevede un prelievo del sangue della coppia e la raccolta di saliva dei parenti (genitori o fratelli). Questa tappa è fondamentale per tutto il percorso e ci permette successivamente di individuare la mutazione nell'embrione;
- **raccolta consensi e prescrizione esami:** dopo aver ricevuto il referto del set-up si procede alla prescrizione degli esami propedeutici al ciclo di fecondazione assistita e alla raccolta dei consensi informati;
- **stimolazione ovarica e prelievo ovocitario:** il ciclo di PMA prevede una stimolazione ovarica che dura circa 12/15 giorni con successivo prelievo ovocitario. Spesso, per ottimizzare i tempi e avere più embrioni da analizzare, si effettua il ciclo di **DUOSTIM**, che prevede una doppia stimolazione che di solito inizia dopo 5 giorni dal primo prelievo ovocitario;
- **ICSI e biopsia delle blastocisti:** gli ovociti raccolti vengono inseminati e gli embrioni vengono portati fino allo stadio di blastocisti per permettere al laboratorio di eseguire la biopsia;
- **analisi genetica:** le biopsie vengono inviate al laboratorio di genetica per eseguire la diagnosi ed emettere il referto entro circa 30 giorni;



**FIGURA 3** - Il ciclo di PMA prevede la stimolazione ovarica, il prelievo ovocitario (pick-up) e la fecondazione di tutti gli ovociti maturi prelevati. In caso di scarsa riserva ovarica è possibile eseguire, nello stesso mese, una doppia stimolazione ovarica e relativi pick-up (ciclo DUO-STIM).

**Stimolazione ovarica + Pick-up standard**

**DUO-STIM: Doppia stimolazione ovarica + Pick-up**



- **comunicazione referto:** il referto viene comunicato tramite videochiamata da parte del Genetic Counselor, in modo da visionarlo e da discuterne insieme alla coppia;
- **transfer embrionario:** all'arrivo del risultato si procede a preparare farmacologicamente l'utero per poter procedere al trasferimento di una blastocisti risultata sana per la patologia. Dopo circa 12 giorni dal transfer embrionario si esegue il test di gravidanza.

### Come si esegue la diagnosi preimpianto sugli embrioni?

Per testare un embrione, l'embriologo deve biopsiare, vale a dire prelevare, una porzione dell'embrione che sia quanto più rappresentativa possibile della costituzione genetica dell'embrione stesso e che non lo danneggi (Fig. 5).

La biopsia viene effettuata in quinta/sesta/settima giornata di sviluppo embrionario, al raggiungimento dello stadio di blastocisti.

È importante che questa procedura venga effettuata in questo stadio di sviluppo e non nei giorni precedenti (come succedeva qualche anno fa): la biopsia allo stadio di blastocisti non comporta alcuna compromissione dello sviluppo embrionario, che non viene danneggiato dalla procedura, ed è possibile prelevare più cellule che rendono migliore e maggiormente affidabile l'analisi. In questo stadio di sviluppo l'embrione è formato da due popolazioni distinte di cellule: il trofoectoderma e la massa cellulare interna. Quest'ultima è costituita da un insieme di cellule poste internamente all'embrione che andranno a formare il feto; il trofoectoderma

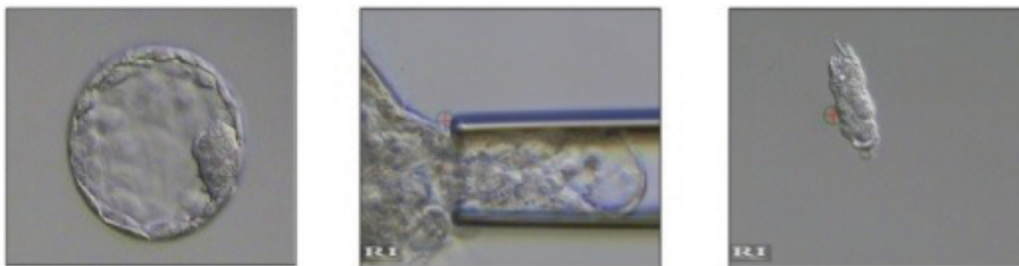
invece è formato da cellule che daranno origine alla placenta e altri annessi embrionari. Sono proprio le cellule del trofoectoderma a essere prelevate per l'analisi.

Le cellule vengono prelevate utilizzando il micromanipolatore e un laser ad alta precisione che aiuta a separarle dalla blastocisti. Una volta eseguita la biopsia, la blastocisti verrà riposta in incubatore e vitrificata, mentre il frammento biptico verrà posto in una provetta contenente una soluzione idonea (tubing) e preparato per l'analisi o la spedizione al laboratorio di genetica che lo analizzerà e che invierà successivamente il referto (Fig. 6).

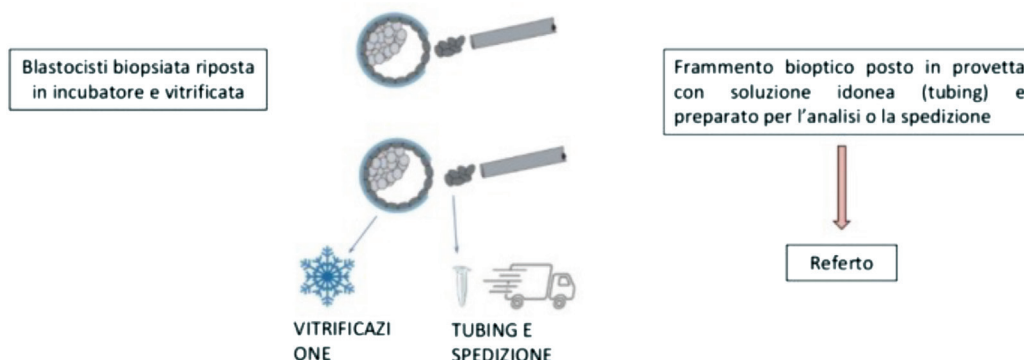
Fare una biopsia embrionaria richiede molta abilità. Gli embriologi devono sottoporsi a una formazione adeguata e mantenersi costantemente aggiornati. Il laboratorio deve essere attrezzato e organizzato e deve avere esperienza nella coltura embrionaria prolungata fino alla stadio di blastocisti, così come nelle tecniche di vitrificazione e scongelamento degli embrioni. Pertanto è necessario che siano costantemente verificati gli indicatori di performance di ogni operatore su ognuna delle tecniche di laboratorio eseguite ed è fondamentale biopsiare un gran numero di blastocisti (Fig. 7).

### Quali test è possibile eseguire sulle cellule prelevate all'embrione e con quali limiti?

Ogni cellula del nostro corpo contiene una molecola identica di DNA. Durante il ciclo vitale delle cellule, noto come ciclo cellulare, il DNA viene replicato e distribuito equamente tra due cellule figlie. Entrambi questi processi sono cruciali ma possono essere soggetti a errori. Durante la replicazione



**FIGURA 5** - Cosa vuol dire eseguire una biopsia. Prendere una porzione dell'embrione che sia quanto più rappresentativa possibile e che non lo danneggi. Dal 2016-2017 la maggior parte delle biopsie in Europa è eseguita sulla blastocisti, *Data from the ESHRE PGT Consortium Data Collection 2016-2017.*



**FIGURA 6** - Esecuzione della biopsia.

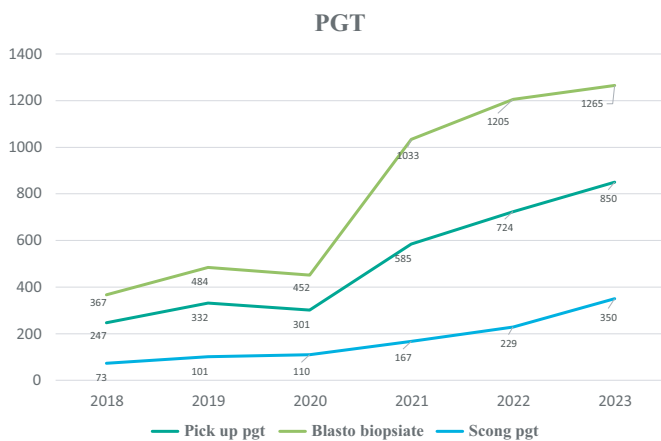


FIGURA 7 - Esperienza del Centro Demetra.

del DNA, un enzima chiamato DNA polimerasi legge e copia la sequenza del DNA per produrre una molecola identica. Tuttavia, possono verificarsi errori durante questo processo, noti come varianti, che alterano la sequenza del DNA. Alcune varianti sono innocue, altre contribuiscono alla diversità genetica individuale, mentre altre ancora possono causare malattie. Queste ultime sono le varianti associate a fenotipi clinici patologici (5).

Le varianti genetiche possono essere di diversi tipi, da piccole mutazioni puntiformi a grandi delezioni. Per esempio, la sindrome del rene policistico è una malattia genetica causata da varianti nel DNA. Esistono diverse forme di questa sindrome e le più comuni sono note come forma autosomica dominante e forma autosomica recessiva. Nella forma dominante, una singola copia mutata di un gene è sufficiente per sviluppare la malattia, mentre, nella forma recessiva, sono necessarie due copie mutate.

Durante la fase di set-up pre-PGT-M, il laboratorio di genetica analizza il DNA dei familiari per studiare non solo la mutazione in questione, ma anche i marcatori fiancheggiati. Questo approccio consente un'analisi più completa, riducendo il rischio di drop-out allelico e aumentando contemporaneamente l'accuratezza diagnostica. L'utilizzo dei marcatori fiancheggiati è particolarmente importante per il rene policistico causato da mutazioni nel gene PKD1, poiché la sequenza di questo gene è in parte ripetuta nel nostro DNA in una regione non funzionale chiamata pseudogene. L'analisi dei marcatori fiancheggiati insieme alle nuove tecnologie di sequenziamento (targeted) riduce gli errori di diagnosi dovuti a questa complicazione (2).

In sintesi, prima di intraprendere il percorso di fecondazione assistita con PGT-M, le coppie a rischio devono seguire diversi passaggi, in ordine: la consulenza genetica, la valutazione della fattibilità del caso, il processo di fecondazione

assistita, la biopsia dell'embrione e infine il PGT-M. Nel referto verranno segnalati solo gli embrioni affetti e non affetti, mentre i portatori sani e il sesso non saranno riportati. Se richiesto, è possibile eseguire contemporaneamente il PGT-A per rilevare eventuali anomalie cromosomiche come la trisomia 21.

## Il PGT in Italia

Al momento il PGT non è previsto dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), sebbene da anni le principali associazioni del settore della medicina della riproduzione e della genetica ne abbiano sollecitato l'inserimento. In alcune Regioni (Toscana, Emilia Romagna, Provincia Autonoma di Trento, Sardegna e Veneto) il PGT è stato inserito nei LEA regionali o garantito con specifiche delibere ed è dunque possibile eseguire questa tecnica in centri PMA non solo privati/convenzionati ma anche pubblici. Il costo varia da zero (centri pubblici che accettano l'esenzione per specifica malattia rara) a poche centinaia di euro di ticket, fino ad alcune migliaia di euro nei centri PMA privati.

Per cercare un centro PGT in Italia è possibile consultare la pagina [Online](#).

Per ulteriori informazioni sul PGT, consultare il sito [Online](#).

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Carvalho F, Moutou C, Dimitriadou E, et al; ESHRE PGT-M Working Group. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoaa018. [CrossRef PubMed](#)
2. Wang Y, Zhai F, Guan S, et al; AR. A comprehensive PGT-M strategy for ADPKD patients with de novo PKD1 mutations using affected embryo or gametes as proband. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(9):2425-2434. [CrossRef PubMed](#)
3. Peng C, Chen H, Ren J, et al. A long-read sequencing and SNP haplotype-based novel preimplantation genetic testing method for female ADPKD patient with de novo PKD1 mutation. *BMC Genomics*. 2023;24(1):521. [CrossRef PubMed](#)
4. Xiao M, Shi H, Rao J, et al. Combined Preimplantation Genetic Testing for Genetic Kidney Disease: Genetic Risk Identification, Assisted Reproductive Cycle, and Pregnancy Outcome Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:936578. [CrossRef PubMed](#)
5. De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):871. [CrossRef PubMed](#)



# Personalizzazione della terapia ormonale per le donne affette da malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD): strategie attuabili e prospettive future

Martina Catania<sup>1,3</sup>, Micaela Petrone<sup>2</sup>, Liliana Italia De Rosa<sup>1,3</sup>, Rebecca S. Degliuomini<sup>2,3</sup>, Kristiana Kola<sup>1,3</sup>, Chiara Lupi<sup>2,3</sup>, Matteo Brambilla Pisoni<sup>1</sup>, Stefano Salvatore<sup>2,3</sup>, Massimo Candiani<sup>2,3</sup>, Giuseppe Vezzoli<sup>1,3</sup>, Maria Teresa Sciarone Alibrandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>O.U. Nephrology and Dialysis, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 20132 Milano - Italy

<sup>2</sup>O.U. Obstetric and Gynecology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, 20132 Milano - Italy

<sup>3</sup>Vita Salute San Raffaele University, 20132 Milano - Italy

Martina Catania e Micaela Perrone hanno contribuito equamente al lavoro

## Customization of hormone therapy in women with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): actionable strategies and future perspectives

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetically inherited kidney disease and the fourth leading cause of renal replacement therapy worldwide. It is characterized by the development of multiple cysts in the kidneys and in other organs, the increase in renal volume and the progressive loss of renal function. ADPKD outcome seems to be sensitive to hormonal fluctuations, particularly those of sex hormones. Despite the limited literature available, this review presents the first comprehensive overview of contraception and hormonal replacement therapy in women with ADPKD, delving into the risks and benefits associated with different contraceptive methods, including hormonal, intrauterine devices, and non-hormonal approaches. It also explores personalized strategies for contraception based on the severity of renal disease and the presence of comorbidities. Although the protective role of female sex hormones in slowing the progression of renal failure is acknowledged, hormonal therapy in women with ADPKD remains intricate and challenging due to its potential impact on liver disease progression. Women with ADPKD typically experience a slower progression of renal disease compared to men, largely influenced by hormonal dynamics.

This literature review underscores the importance of a multidisciplinary assessment and a thorough patient discussion to identify the most suitable contraceptive method for each woman affected by polycystic kidney disease.

**Keywords:** ADPKD, Contraception, Female sexual hormones, Fertile age, Hormonal therapy, Menopause transition, Polycystic kidney

## Background

### ADPKD

La malattia del rene policistico autosomico dominante dell'adulto (ADPKD) è la più diffusa tra le patologie renali cistiche geneticamente determinate, con l'85% dei casi attribuiti a mutazioni nel gene PKD1 sul cromosoma 16 e il 10% a mutazioni nel gene PKD2 sul cromosoma 4. La diagnosi di

ADPKD si basa tendenzialmente sulla storia familiare e sulla diagnostica strumentale, sebbene circa il 25% dei casi sia in assenza di familiarità nota, suggerendo forme latenti o nuove mutazioni genetiche (1).

Le manifestazioni renali includono cisti bilaterali che portano a un marcato incremento volumetrico renale, a un sovvertimento strutturale del parenchima e a una progressiva insufficienza renale, che colpisce circa il 50% degli individui entro i 60 anni. Una meta-analisi ha stabilito una progressione di malattia meno aggressiva nelle donne che negli uomini (2).

L'ADPKD può associarsi inoltre a ipertensione arteriosa, ematuria, prolasso della valvola mitrale, versamento pericardico, diverticolosi, cisti pancreatiche e aneurismi cerebrali (3,4). Tra le più frequenti manifestazioni extra-renali vi sono

Received: March 14, 2024

Accepted: March 19, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Maria Teresa Sciarone Alibrandi

email: [sciarronealibrandi.mariateresa@hsr.it](mailto:sciarronealibrandi.mariateresa@hsr.it)



il riscontro di multiple cisti epatiche, che interessano il 10% dei pazienti con ADPKD e talora un grave coinvolgimento epatico con organomegalia (PLD). Tali cisti si sviluppano a partire dai dotti biliari intraepatici e raramente si associano ad alterazioni della funzionalità epatica (tranne nei casi di marcato effetto di compressione sulle vie biliari principali e/o di complicanze legate alle cisti stesse). Sebbene il coinvolgimento epatico si verifichi in una percentuale simile tra maschi e femmine, si manifesta precocemente e in modo più severo nel sesso femminile (5). La maggior parte delle donne sviluppa cisti epatiche entro i 60 anni, in particolare quelle con una storia di gravidanze e/o di terapia estrogeno-progestinica utilizzata a scopo contraccettivo. Uno studio prospettico condotto su donne in postmenopausa affette da ADPKD ha rivelato il ruolo cruciale degli estrogeni nella citogenesi epatica e nell'aumento del volume epatico (6). I cambiamenti ormonali che si osservano durante la gravidanza, in particolare i livelli aumentati di estrogeni, possono contribuire all'ingrandimento delle cisti epatiche e alla crescita delle cisti renali, anche se in misura minore. Inoltre, l'aumento del flusso sanguigno renale durante la gravidanza potrebbe esacerbare la crescita delle cisti. È importante notare che l'effetto della gravidanza sull'ADPKD è estremamente variabile nella popolazione. Alcune donne possono osservare un marcato aumento delle dimensioni delle cisti, mentre altre potrebbero non manifestare alcuna alterazione degna di nota (7).

Un elemento fondamentale per la gestione di tali pazienti è quindi l'implicazione di un team multidisciplinare, che comprenda un nefrologo, un ginecologo e un genetista. Il loro obiettivo è fornire consulenze personalizzate basate sulle caratteristiche cliniche della paziente al fine di affrontare efficacemente questo percorso.

## ADPKD, ormoni sessuali femminili e RAAS

### *Ormoni sessuali femminili*

Negli ultimi decenni, c'è stata una spiccata attenzione nella ricerca medica verso il benessere delle donne. Allo stesso tempo, c'è stato un maggiore focus sull'analisi e sulla gestione degli aspetti della salute sessuale femminile e delle fasi fisiologiche, ma impattanti, della vita di una donna, inclusa la menopausa.

È cruciale riconoscere inoltre come le donne in età fertile richiedano sempre più terapie ormonali, non solo a scopo contraccettivo, ma anche per gestire varie condizioni come sanguinamenti uterini anomali, endometriosi, adenomiosi, dolore pelvico cronico, dismenorrea, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e sindrome premestruale. L'uso di contraccettivi ormonali in donne con malattia renale policistica autosomica dominante (ADPKD) è stato da sempre oggetto di dibattito. Durante il periodo post-menopausale, inoltre, l'assistenza ginecologica è diretta verso la gestione dei sintomi clinici come vampate di calore e sindrome genito-urinaria, insieme alla prevenzione dell'osteoporosi.

D'altra parte, è nota l'influenza degli estrogeni sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e, soprattutto, è noto l'impatto promotore degli estrogeni sulle cisti epatiche e sulla proliferazione cellulare. Conseguentemente l'ADPKD è convenzionalmente considerata una controindicazione per i trattamenti ormonali.

### *Ormoni steroidei e regolazione riproduttiva*

Gli ormoni steroidei, compresi estrogeni e progesterone, svolgono un ruolo cruciale nella regolazione della riproduzione mammaliana, specialmente nello sviluppo e nella funzione dell'utero. Operando principalmente attraverso il controllo della trascrizione genica all'interno dell'utero, questi ormoni esercitano i loro effetti attraverso recettori specifici, agendo come fattori di trascrizione nucleari. La loro attività regolatrice è innescata dal legame delle molecole steroidee, avviando una cascata di eventi che influenzano la trascrizione genica. L'estradiolo, l'estrone e l'estrone solfato, variando in proporzioni in base al ciclo riproduttivo, rappresentano i principali estrogeni nella donna. Gli estrogeni ricoprono ruoli cruciali nei processi cellulari, inclusa la regolazione della proliferazione cellulare (8). Il progesterone endogeno subisce trasformazioni metaboliche in tre metaboliti biologicamente attivi. Circa il 50% viene convertito in 5 $\alpha$ -diidroprogesterone nel corpo luteo, il 35% subisce un metabolismo epatico a 3 $\beta$ -diidroprogesterone e il 10% si trasforma in 20 $\alpha$ -diidroprogesterone (9). I recettori degli estrogeni (ER), specificamente ER-alfa e ER-beta negli epatociti, inducono effetti diretti e indiretti sulla proliferazione cellulare. Il legame degli estrogeni a questi recettori può influenzare direttamente la trascrizione genica correlata alla proliferazione cellulare, promuovendo la progressione cellulare attraverso la fase G1. Indirettamente, gli estrogeni stimolano inoltre la trascrizione e il rilascio di fattore di crescita epatocitario (HGF) e di fattore di crescita simile all'insulina (IGF), amplificando il meccanismo di crescita cellulare. Gli estrogeni interagiscono inoltre anche con altre vie di attivazione della proliferazione cellulare (10). Al contrario, non ci sono dati nella letteratura che dimostrino il ruolo primario del progesterone nella crescita delle cisti epatiche.

### *Estrogeni e sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS): un'interazione complessa*

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) regola intricate funzioni cardiovascolari e renali, esercitando un profondo impatto sulla regolazione della pressione sanguigna. Un'iperattivazione del RAAS è coinvolta in varie malattie cardiovascolari e renali, inclusa l'ipertensione. Gli estrogeni sono importanti soppressori del RAAS e, in fase menopausale, la loro fisiologica riduzione comporta un aumento del rischio cardiovascolare in genere (11-14). La modulazione del RAAS presenta variazioni nelle diverse fasi del ciclo mestruale. Mentre

il ruolo specifico del RAAS nelle fasi follicolare e ovulatoria del ciclo mestruale non è stato ampiamente studiato, nella fase luteale, caratterizzata da alti livelli di estrogeni e di progesterone, l'attività del RAAS aumenta. Il progesterone compete invece con l'aldosterone per i recettori mineralcorticoidi, mentre il testosterone, meno compreso, sembra aumentare i livelli di renina e l'attività ACE (15). Questi effetti ormonali estremamente complessi sul RAAS contribuiscono infatti alle differenze di genere nelle malattie cardiovascolari e renali.

### ***Il ruolo degli estrogeni sulla funzione renale***

Contrariamente alle aspettative, gli estrogeni ricoprono un ruolo protettivo contro la progressione della malattia nelle donne affette da ADPKD (16). Nell'ADPKD, i maschi presentano un rischio più elevato di progressione verso la malattia renale terminale con un'entrata in dialisi che precede mediamente di circa 7 anni quella delle donne. È anche da notare che i maschi sono più inclini a sviluppare calcoli renali e che i calcoli renali possono accelerare la progressione della malattia. Gli estrogeni infatti giocano un ruolo chiave nell'espressione dell'osteopontina, una proteina che rappresenta una difesa contro la litogenesi (17). In una recente scoperta, gli ormoni sessuali maschili sembrano essere implicati nella stimolazione dell'attivazione del RAAS e nel rilascio di endotelina-1 (ET1), mentre gli estrogeni intervengono sopprimendo questo asse a favore di una migliore funzione renale (18).

### ***Menopausa precoce come indicatore di rischio***

Le donne che vanno incontro a una menopausa precoce (prima dei 45 anni) sviluppano un rischio più elevato di sviluppare insufficienza renale. Questo sottolinea l'intricata interazione tra regolazione ormonale e ADPKD. D'altra parte però benché gli estrogeni esercitino un ruolo protettivo sulla funzione renale, il loro impatto a livello epatico è dannoso nelle donne affette da ADPKD.

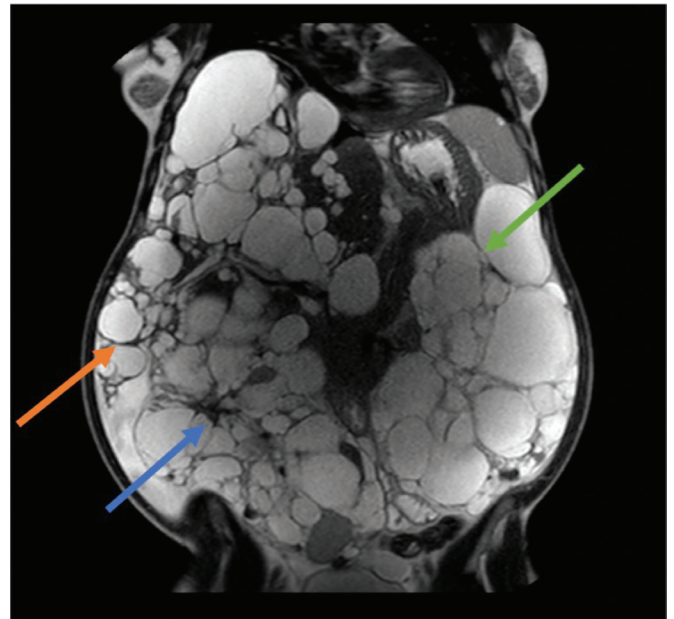
Alla luce di quanto discusso finora e delle evidenze scientifiche disponibili, possiamo ora cercare di sviluppare un approccio terapeutico mirato che tenga conto delle esigenze cliniche specifiche delle donne affette da ADPKD, con l'obiettivo di massimizzare i benefici e di ridurre al minimo i potenziali rischi (Fig. 1).

### **Possibili strategie terapeutiche per le donne affette da ADPKD**

#### ***Età fertile***

##### ***Dispositivo intrauterino al rame***

L'ADPKD presenta sfide uniche nella gestione delle esigenze contraccettive. In tale contesto, il dispositivo intrauterino (IUD) al rame emerge come la scelta d'elezione: essendo l'unica opzione non ormonale attualmente disponibile e non



**FIGURA 1** - Donna di 41 anni affetta da ADPKD, con nefro- ed epatomegalia. In anamnesi: 5 anni di terapia contraccettiva a base di estrogenogenico e 2 pregresse gravidanze. Classe Mayo 1 E. Freccia arancione: margine inferiore del lobo epatico destro; freccia blu: rene destro; freccia verde: rene sinistro.

interferendo con la funzione renale, rappresenta il gold-standard per la contraccezione in questa popolazione (19-22). L'IUD al rame, approvato dalla FDA nel 1988, è un contraccettivo a lunga durata composto da un device a forma di T in polietilene avvolto in filo di rame (19). Sebbene i meccanismi d'azione specifici degli IUD non medicati siano ancora in parte sconosciuti, si ritiene che creino un ambiente sfavorevole per la fecondazione senza inibire l'ovulazione. Il rilascio di ioni di rame inibisce la mobilità degli spermatozoi, mentre la risposta infiammatoria provocata dalla presenza del dispositivo estraneo da un lato presenta un effetto spermicida e, dall'altro, genera un ambiente ostile per la fecondazione stessa.

È importante notare che l'uso dell'IUD al rame potrebbe non essere efficace per alcune patologie ginecologiche comuni che richiedono trattamenti ormonali, come l'endometriosi, la dismenorrea, l'amenorrea e la sindrome dell'ovaio policistico (SOP) (23). Gli IUD al rame rappresentano comunque un'alternativa efficace nei casi di trattamento ormonale controindicato, come l'ipertensione, l'obesità, il cancro al seno, la trombosi venosa profonda e i tumori epatici benigni e maligni, come l'iperplasia nodulare focale, l'adenoma epatocellulare e l'epatocarcinoma (24).

Nonostante la sua efficacia, l'IUD al rame può causare effetti collaterali come perdite di sangue, dispareunia, crampi e vaginite, ma la maggior parte di essi tende a migliorare nel tempo. Le complicanze legate all'inserimento dell'IUD, come il rischio di malattia infiammatoria pelvica e la perforazione uterina, sono rare, ma vanno prese in considerazione. Questo

dispositivo, infine, è controindicato nel caso di anomalie strutturali uterine (utero bicornio, fibromi uterini, ecc.) (21).

#### *Dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel*

I dispositivi intrauterini a base di levonorgestrel (LNG-IUD) stanno emergendo come una promettente opzione terapeutica per diverse condizioni ginecologiche tra le donne affette da ADPKD. La loro variabilità di dosaggi e durata consente una personalizzazione del trattamento in base alle esigenze specifiche di ogni paziente.

Il LNG-IUD da 52 mg, uno dei più diffusi, rilascia quotidianamente 20 mcg di LNG. Varianti come Mirena e Liletta, approvate dalla FDA, possono essere utilizzate fino a 8 anni, garantendo un trattamento a lungo termine affidabile. Un'altra opzione è il LNG-IUD contenente 19,5 mg di LNG (Kyleena), che rilascia 13 mcg al giorno e può anch'esso essere utilizzato per un massimo di 8 anni. Il LNG-IUD da 13,5 mg (Skyla), o "LNG-IUD a basso dosaggio", rilascia 8 mcg di LNG al giorno e ha una durata di utilizzo limitata a 3 anni consecutivi.

Questi dispositivi agiscono principalmente addensando il muco cervicale e modificando il pattern dell'endometrio (22-25). Sebbene possano occasionalmente sopprimere l'ovulazione, la maggior parte delle donne continua a ovulare con il LNG-IUD, soprattutto con quello a basso dosaggio (22). L'amenorrea è spesso osservata durante l'uso del dispositivo.

Oltre alla contraccezione, i LNG-IUD sono efficaci nel trattamento di varie patologie ginecologiche. Per esempio, il LNG-IUD da 52 mg è considerato il trattamento standard non chirurgico per patologie endometriali come l'iperplasia endometriale e il carcinoma endometrioide di grado 1 (24,25). È inoltre efficace nel ridurre il sanguinamento mestruale abbondante (HMB), nel trattamento del dolore correlato all'endometriosi (25-29) e nella riduzione del volume uterino in pazienti affette da adenomiosi e fibromi uterini (28).

Tuttavia, è importante tenere conto degli effetti collaterali associati ai LNG-IUD, tra cui cefalea, nausea, tensione mammaria e diminuzione della libido, dovuti principalmente al progestinico.

#### *Contraccettivi orali combinati (COC) estroprogestinici*

I contraccettivi orali combinati (COC) agiscono sopprimendo l'ovulazione attraverso l'inibizione dell'ormone rilasciante gonadotropina (GnRH) nell'ipotalamo, che, a sua volta, inibisce l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), interrompendo l'impulso di LH a metà ciclo ovarico. Inoltre, causano l'atrofia dell'endometrio, aumentano lo spessore del muco cervicale e compromettono la mobilità tubarica, contribuendo tutti insieme all'effetto contraccettivo. Sul mercato attuale, esiste una vasta gamma di COC che differiscono per tipo e dosaggio di progesterone ed estrogeno. I COC offrono numerosi benefici non contraccettivi, tra cui il sollievo dal dolore pelvico associato all'endometriosi, il

trattamento dei segni correlati alla sindrome dell'ovaio policistico (acne e irsutismo) e la riduzione della dismenorrea, della menometrorragia e, conseguentemente, dell'anemia da carenza di ferro. Inoltre, riducono il rischio di cancro ovarico, del colon-retto e dell'endometrio, oltre a ridurre il rischio di patologia benigna al seno e di cisti ovariche (30-34).

Tuttavia, le malattie epatiche costituiscono una controindicazione per l'uso dei COC, pertanto non possono essere somministrati alle pazienti affette da ADPKD con coinvolgimento epatico (24). Uno studio recente ha infatti evidenziato un aumento del volume cistico epatico nelle donne in premenopausa affette da malattia epatica policistica in associazione con l'uso dei COC, con un incremento del 15,5% del volume epatico nel corso di 10 anni di utilizzo. In conclusione, è fortemente sconsigliato il loro utilizzo nelle pazienti affette da ADPKD con coinvolgimento epatico di malattia (35).

#### *Anello vaginale contraccettivo*

L'anello vaginale rappresenta un'opzione ormonale combinata con un meccanismo d'azione analogo a quello della pillola estroprogestinica e in particolare la soppressione dell'ovulazione. Questi dispositivi, composti da anelli di polimero plastico, rilasciano etinilestradiolo e il progestinico di terza generazione (etonogestrel), assorbendo direttamente gli ormoni attraverso la mucosa vaginale nella circolazione sanguigna sistemica. Vengono mantenuti in posizione per 21 giorni e rimossi per 7 giorni e, durante la settimana di interruzione, si verifica un sanguinamento endometriale. Gli effetti collaterali sono simili a quelli delle pillole contraccettive orali combinate (COC), compresi cefalea, sensibilità al seno, nausea, cambiamenti del tono dell'umore e secrezione vaginale (24,36,37). Le controindicazioni sono parimenti simili, incluse un BMI elevato, emicrania, anamnesi di trombosi venosa profonda, ipertensione e cancro al seno (24). Di particolare rilievo per questa review è la caratteristica chiave degli anelli vaginali: il loro assorbimento locale, che comporta un rischio inferiore di effetti avversi sistemici legati agli estrogeni. Tale assorbimento permette di bypassare il passaggio gastrointestinale ed epatico, mantenendo livelli stabili di estrogeni nel corso della giornata. Questa peculiare caratteristica rende gli anelli vaginali l'unica opzione ormonale che potrebbe essere considerata per le donne con ADPKD. Grazie al loro dosaggio ormonale sistemico inferiore, consegnato a livelli stabili e bypassando il metabolismo epatico, potrebbero rappresentare una possibilità di trattamento personalizzato e mirato in casi selezionati, sottoposti a un rigoroso follow-up (38).

#### *Contraccettivi a base di solo progestinico (POP)*

I contraccettivi a base di solo progestinico rappresentano un'alternativa più sicura rispetto ai tradizionali metodi che

coinvolgono estrogeni esterni, come l'etinilestradiolo. Conosciuti come progestin-only pills (POP), sono ampiamente adottati per la loro natura non invasiva e la facilità di reversibilità come metodo contraccettivo. I POP agiscono inibendo l'ovulazione e modificando il muco cervicale. Il desogestrel 75 mg, somministrato in modo continuativo per 28 giorni, ha dimostrato risultati ottimali, con un tasso di inibizione dell'ovulazione del 99%. Questi farmaci sono considerati la scelta primaria per la contraccezione ormonale in specifiche categorie di pazienti, come le donne più anziane e le donne in fase di allattamento (39,40). A differenza delle pillole contraccettive combinate (COC), i POP possono essere utilizzati in sicurezza da donne con diagnosi di trombofilia. Tuttavia, alcune controindicazioni restano valide, come pazienti con malattia tromboembolica venosa, sanguinamento vaginale non indagato, malattia epatica grave e individui con tumori sensibili agli ormoni sessuali.

Studi hanno evidenziato che i tassi di inibizione dell'ovulazione sono simili tra i COC e i POP contenenti desogestrel. Inoltre, alcuni Autori considerano le pillole a base di solo progesterone come trattamento gold-standard per l'endometriosi (41). Per quanto riguarda le pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), mentre i COC rappresentano la terapia di elezione, i POP sono raccomandati solo in caso di controindicazioni ai COC, specialmente per le donne desiderose di contraccezione con sintomi correlati all'iperandrogenismo (42).

Considerando il profilo di sicurezza dei POP, in particolare per quanto riguarda il rischio trombotico e l'azione limitata del progesterone sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, le pazienti con ADPKD senza coinvolgimento epatico possono trarre beneficio dal loro utilizzo. Tuttavia, è essenziale un bilancio accurato tra rischi e benefici, accompagnato da un consenso informato e da un rigoroso follow-up.

### **Transizione alla menopausa**

La fase premenopausale rappresenta un periodo cruciale nella vita delle donne, caratterizzato da sintomi che possono impattare notevolmente sulla qualità della vita. Tradizionalmente, la terapia ormonale sostitutiva (HRT) è stata considerata il trattamento principale per la sintomatologia climaterica. Numerosi studi hanno dimostrato l'importanza di tale terapia anche per la riduzione del rischio di cancro del colon-retto, ma anche nel ridurre il rischio di osteoporosi (43,44). Attualmente, tutti i sintomi della menopausa possono essere affrontati con trattamenti personalizzati per ciascun sintomo (43,45-47). I sintomi vasomotori (VMS) possono essere parzialmente controllati da formulazioni naturali, anche se raramente sono efficaci, e la compliance delle pazienti è, di conseguenza, limitata. Altre evidenze dimostrano l'efficacia di un'attività fisica regolare nel ridurre le vampate di calore (48,49). L'atrofia vulvo-vaginale può essere

trattata con unguenti e lubrificanti a base di acido ialuronico. La supplementazione di vitamina D è importante per la prevenzione dell'osteoporosi.

Tuttavia, recenti sviluppi nel campo della terapia medica stanno portando all'identificazione di nuove opzioni di trattamento. Un esempio significativo è il farmaco Fezolinet, un antagonista del recettore della neurochinina-3 (NK3R), approvato dalla FDA nel 2023 per il trattamento dei sintomi vasomotori. Questo rappresenta un'alternativa completamente non ormonale, ampliando le opzioni terapeutiche disponibili.

Inoltre, considerando la complessità della sindrome policistica dell'ovaio (ADPKD) e i potenziali rischi associati alla terapia ormonale, un approccio personalizzato è essenziale. Le opzioni non ormonali, come modifiche dello stile di vita, terapia comportamentale cognitiva e supplementazione di calcio e vitamina D, sono cruciali per gestire i sintomi e ridurre il rischio di osteoporosi, soprattutto considerando la compromissione renale associata all'ADPKD (50).

Questi progressi indicano una trasformazione nel trattamento dei sintomi della premenopausa, promuovendo un'attenzione maggiore verso approcci personalizzati e terapie non ormonali per migliorare la qualità della vita delle donne in questa fase della loro vita.

### **Conclusioni**

In conclusione, la gestione della terapia ormonale e della contraccezione nelle pazienti con ADPKD richiede un approccio personalizzato, che enfatizzi l'assistenza individualizzata per ottimizzare i risultati riducendo al minimo i rischi. Per la contraccezione, gli IUD al rame rappresentano il gold-standard, mentre la terapia ormonale può essere presa in considerazione per la gestione dei sintomi, con una valutazione attenta dei suoi effetti sulla funzione epatica e renale. Gli anticoncezionali a base di solo progestinico e i dispositivi intrauterini con rilascio di levonorgestrel sono raccomandati per il dolore correlato all'endometriosi, mentre le pillole a base di solo progestinico (POP) o i contraccettivi orali combinati (COC) sono opzioni per la PCOS. L'anello vaginale potrebbe offrire un'opzione combinata estrogeno-progestinica più sicura. Per quanto riguarda la menopausa, il rapporto rischio-beneficio della terapia ormonale sostitutiva è discutibile, con alternative non ormonali come il Fezolinet che si presentano molto promettenti.

In conclusione, è fondamentale una valutazione personalizzata per adattare il trattamento alle esigenze individuali di ciascuna paziente affetta da ADPKD. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per ottimizzare l'approccio alla terapia ormonale in queste pazienti. L'implementazione di strategie terapeutiche mirate però è, a nostro avviso, l'unica via percorribile atta a migliorare significativamente la gestione della malattia e la qualità della vita delle pazienti con ADPKD (Fig. 2).

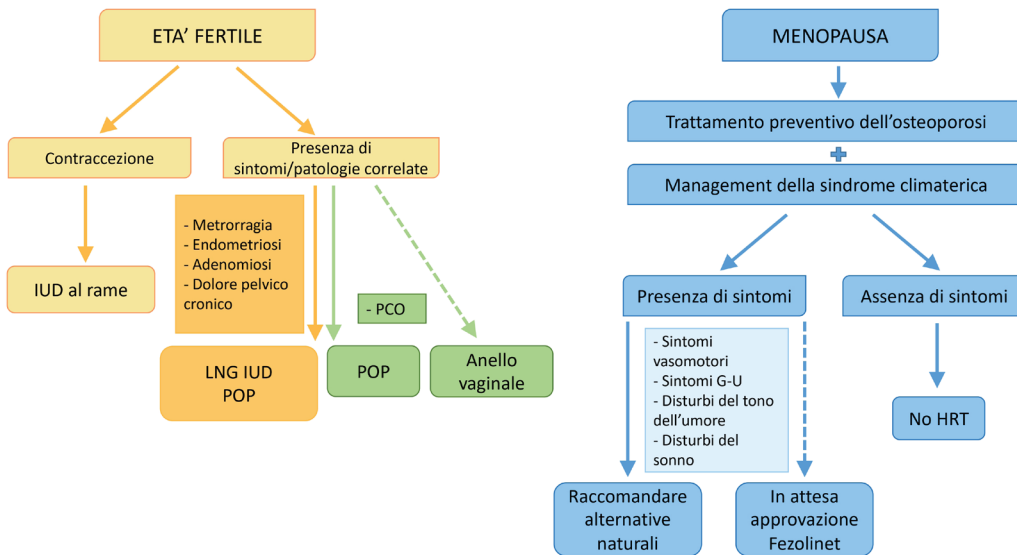


FIGURA 2 - Possibile algoritmo terapeutico.

**Disclosures**

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

**Bibliografia**

1. Finnigan NA, Leslie SW. Polycystic Kidney Disease In Adults. 2023 Nov 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. [PubMed](#)
2. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(2):319-329. [CrossRef PubMed](#)
3. Liu J, Fujikura K, Dev H, et al. Pericardial Effusion on MRI in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2022;11(4):1127. [CrossRef PubMed](#)
4. Harris PC, Torres VE. Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. 2002 Jan 10 [updated 2022 Sep 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. [PubMed](#).
5. Coco D, Leanza S. Polycystic Kidney Disease and Polycystic Liver Disease Associated to Advanced Gastric Cancer: an External Complication of Potter III Disease. *Maedica (Buchur).* 2023;18(1):157-160. [PubMed](#)
6. Sherstha R, McKinley C, Russ P, et al. Postmenopausal estrogen therapy selectively stimulates hepatic enlargement in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology.* 1997;26(5):1282-1286. [PubMed](#)
7. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994;5(5):1178-1185. [CrossRef PubMed](#)
8. Hewitt SC, Korach KS. Progesterone action and responses in the alphaERKO mouse. *Steroids.* 2000;65(10-11):551-557. [CrossRef PubMed](#)
9. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7989. [CrossRef PubMed](#)
10. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(3):270-282. [CrossRef PubMed](#)
11. Gava AL, Freitas FPS, Meyrelles SS, Silva IV, Graceli JB. Gender-dependent effects of aging on the kidney. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):905-913. [CrossRef PubMed](#)
12. Xue B, Johnson AK, Hay M. Sex differences in angiotensin II- and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305(5):R459-R463. [CrossRef PubMed](#)
13. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010; 24(6):687-698. [CrossRef PubMed](#)
14. Renke G, Kemen E, Scalabrin P, Braz C, Baesso T, Pereira MB. Cardio-Metabolic Health and HRT in Menopause: Novel Insights in Mitochondrial Biogenesis and RAAS. *Curr Cardiol Rev.* 2023;19(4):e060223213459. [CrossRef PubMed](#)
15. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(5):R498-R500. [CrossRef PubMed](#)
16. Pechere-Bertschi A, Burnier M. Gonadal steroids, salt-sensitivity and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16(1):16-21. [CrossRef PubMed](#)
17. Heller HJ, Sakhaee K, Moe OW, Pak CYC. Etiological role of estrogen status in renal stone formation. *J Urol.* 2002;168(5):1923-1927. [CrossRef PubMed](#)
18. Conte C, Antonelli G, Melica ME, Tarocchi M, Romagnani P, Peired AJ. Role of Sex Hormones in Prevalent Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8244. [CrossRef PubMed](#)
19. Howard SA, Benhabbour SR. Non-Hormonal Contraception. *J Clin Med.* 2023;12(14):4791. [CrossRef PubMed](#)
20. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;66:28-40. [CrossRef PubMed](#)
21. Hubacher D, Chen PL, Park S. Side effects from the copper IUD: do they decrease over time? *Contraception.* 2009;79(5): 356-362. [CrossRef PubMed](#)



22. Horvath S, Schreiber CA, Sonalkar S. Contraception. 2018 Jan 17. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [PubMed](#).
23. Hardeman J, Weiss BD. Intrauterine devices: an update. *Am Fam Physician*. 2014;89(6):445-450. [PubMed](#)
24. World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed.; 2015. [Online](#) (Accessed March 2024)
25. RCOG/BSGE. Management of Endometrial Hyperplasia (Green-top Guideline No. 67). [Online](#) (Accessed March 2024)
26. ACOG Practice Bulletin No. ACOG Practice Bulletin No. 121: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):184-196. [CrossRef PubMed](#)
27. Alhamdan D, Bignardi T, Hardas G, Merkur H, Condous G. Mirena intra-uterine system: does it improve long term symptoms in women with chronic pelvic pain and/or endometriosis after laparoscopy? A multicentre randomized controlled trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2010;5(3):143-146. [CrossRef PubMed](#)
28. Magalhaes J, Ferreira-Filho ES, Soares-Junior JM, Baracat EC. Uterine volume, menstrual patterns, and contraceptive outcomes in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: A cohort study with a five-year follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;276:56-62. [CrossRef PubMed](#)
29. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception*. 2007;75(6)(suppl):S134-S139. [CrossRef PubMed](#)
30. Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Ecancermedicalscience*. 2022;16:1416. [CrossRef PubMed](#)
31. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. In: Grimes DA, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009. [CrossRef](#)
32. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment Options for Hirsutism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1258-1264. [CrossRef PubMed](#)
33. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-580.e9. [CrossRef PubMed](#)
34. Dayal M, Barnhart KT. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):295-303. [CrossRef PubMed](#)
35. Ahrendt HJ, Karck U, Pichl T, Mueller T, Ernst U. The effects of an oestrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with cyclical symptoms: results from two studies on oestrogen-related symptoms and dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007;12(4):354-361. [CrossRef PubMed](#)
36. Harwood B, Mishell DR Jr. Contraceptive vaginal rings. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):381-390. [CrossRef PubMed](#)
37. Madden T, Blumenthal P. Contraceptive vaginal ring. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):878-885. [CrossRef PubMed](#)
38. Lete I, Dueñas JL, Esplugues JV, Marti-Cabrera M. Is the vagina an adequate route for the administration of hormonal contraceptives? *Curr Drug Metab*. 2010;11(10):839-849. [CrossRef PubMed](#)
39. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2008;34(4):237-246. [CrossRef PubMed](#)
40. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):315-324. [CrossRef PubMed](#)
41. Casper RF. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):521-522. [CrossRef PubMed](#)
42. Spritzer PM, Motta AB, Sir-Petermann T, Diamanti-Kandarakis E. Novel strategies in the management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2015;40(3):195-212. [PubMed](#)
43. Cameron CR, Cohen S, Sewell K, Lee M. The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2023 Apr 1:8971900231167925. [CrossRef PubMed](#)
44. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2021;28(9):973-997. [CrossRef PubMed](#)
45. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-315. [CrossRef PubMed](#)
46. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric*. 2017;20(2):91-96. [CrossRef PubMed](#)
47. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3-10. [CrossRef PubMed](#)
48. Nilsson S, Henriksson M, Berin E, Engblom D, Holm AS, Hammar M. Resistance training reduced luteinising hormone levels in postmenopausal women in a substudy of a randomised controlled clinical trial: A clue to how resistance training reduced vasomotor symptoms. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267613. [CrossRef PubMed](#)
49. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;315(23):2554-2563. [CrossRef PubMed](#)
50. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981-1997. [CrossRef PubMed](#)



# Sostenere il percorso in una patologia complessa: il ruolo dello psicologo nella gestione multidisciplinare della malattia del rene policistico

Sara Farinone<sup>1</sup>, Martina Catania<sup>2,4</sup>, Liliana Italia De Rosa<sup>2,4</sup>, Kristiana Kola<sup>2,4</sup>, Micaela Petrone<sup>3</sup>, Matteo Brambilla Pisoni<sup>2</sup>, Andrea Gigliotti<sup>4</sup>, Pierpaolo Bianca<sup>4</sup>, Paola Maiucchi<sup>2</sup>, Lorena Citterio<sup>5</sup>, Paola Carrera<sup>6</sup>, Giulia Mancassola<sup>6</sup>, Gaia Perego<sup>1,4</sup>, Francesca Milano<sup>7</sup>, Valentina Elisabetta Di Mattei<sup>1,4</sup>, Paolo Manunta<sup>2,4</sup>, Giuseppe Vezzoli<sup>2,4</sup>, Maria Teresa Sciarrone Alibrandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Psicologia Clinica e della Salute, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>2</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>3</sup>U.O. Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>4</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano - Italy

<sup>5</sup>Unità di Genomica delle Malattie Renali e dell'Ipertensione, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>6</sup>Unità di Genomica per la Diagnosi delle Malattie Umane, Divisione di Genetica e di Biologia Cellulare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy

<sup>7</sup>Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano - Italy

## Supporting complexity: the psychologist's role in multidisciplinary management of polycystic kidney disease

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic kidney disease. It is characterized by the formation of cysts in kidneys. This condition has a significant impact on people's lives. It causes not only physical suffering but also psychological suffering. People with ADPKD may experience psychological distress, depending on their personal and health conditions. The inability to accept or adapt to the disease and its resulting changes causes individuals difficulties that appear in different levels of their lives: intrapersonal, interpersonal, social, and occupational.

In the context of ADPKD, the psychologist is involved both at clinical and research levels. The psychologist has a crucial role in supporting patients by assessing how they react to the disease, to its related limitations, and to the resulting disabilities.

The proposal of psychological support, considered as an intervention instrument, is helpful both at the diagnostic stage and in follow-up, as the disease worsens. The support aims to encourage acceptance and adaptation to the disease, process changes, and physical and mental consequences.

**Keywords:** ADPKD, Patient's support, Polycystic kidney disease, Psychological impact

## Introduzione

La malattia del rene policistico autosomico dominante (ADPKD) dell'adulto è la patologia genetica renale ereditaria più comune, caratterizzata dalla formazione di cisti nei reni. L'ADPKD rappresenta una delle principali cause di insufficienza renale cronica, con il 50-60% di pazienti che progredisce verso lo stadio terminale della malattia; è inoltre la quarta causa più comune di terapia dialitica a livello mondiale (1).

Questa condizione colpisce centinaia di migliaia di persone in tutta Europa, in egual misura uomini e donne. Tale patologia, che trova la sua massima espressione nell'età adulta è caratterizzata da un esordio paucisintomatico che rende difficile una diagnosi precoce, a meno che non vi sia un'importante storia familiare nota. Il progredire della malattia si caratterizza per l'ingrandimento delle cisti renali, con progressivo aumento del volume dei reni in toto e con conseguente declino della funzione renale (1). Inoltre, la malattia è associata a diverse altre condizioni come ipertensione, cisti epatiche, ingombro addominale, dolore, rottura delle cisti con sanguinamento, calcoli renali, infezioni ricorrenti, vizi valvolari e aneurismi intracranici.

Attualmente, l'unico trattamento utilizzato per rallentare la progressione della malattia renale è il Tolvaptan, una molecola che, agendo come inibitore selettivo dell'ormone antidiuretico, richiede ai pazienti un aumento sostanziale

Received: March 14, 2024

Accepted: March 19, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Sara Farinone

email: [farinone.sara@hsr.it](mailto:farinone.sara@hsr.it)





dell'assunzione di liquidi per compensare adeguatamente gli effetti acquaretici del farmaco (2).

La presenza di una malattia è un evento che minaccia l'integrità sia personale che relazionale del paziente. Anche le conseguenze della stessa, in termini sia di sintomi che di trattamento, hanno un impatto significativo sulla quotidianità dei pazienti, richiedendo loro un evidente adattamento della vita privata e lavorativa (3,4). Molti individui con ADPKD, oltre a una sofferenza fisica, presentano anche molti sintomi riferibili a una sofferenza psicologica (5,6).

### Aspetti psicologici nei pazienti con ADPKD

L'ADPKD, come molte altre malattie genetiche, presenta la caratteristica della cronicità. Come afferma Bonino (7), *"In generale, la vita del paziente cronico si svolge in un clima di incertezza e di ansia per il futuro, su cui pende continuamente la minaccia dell'aggravamento della patologia, delle complicazioni e della morte"*. L'insorgenza di una malattia cronica rappresenta per i pazienti un evento non scelto né desiderato, costituendo uno squilibrio esistenziale. Di fronte alla cronicità della malattia, i pazienti mettono in discussione la propria intera esistenza e si sentono minacciati rispetto alla realizzazione dei loro progetti, al compimento di determinati compiti e ruoli e al raggiungimento dei loro obiettivi nel contesto professionale, familiare e affettivo.

L'incapacità di accettare la malattia e i cambiamenti che questa implica o di adattarsi ad essa può portare a difficoltà che si manifestano nei diversi piani di vita del paziente: intrapersonale, sociale e lavorativo. La letteratura evidenzia un vissuto di distress psicologico nei pazienti affetti da ADPKD, variabile in base alle loro condizioni personali e alla gravità della sintomatologia esperita (8). Fin dalle prime fasi della malattia, si riscontrano vissuti di ansia e depressione, che rappresentano due delle principali sintomatologie esperite dai pazienti con ADPKD (9,10). Inoltre, vengono riferiti disturbi del sonno, difficoltà nelle funzioni sessuali, affaticamento, difficoltà sul lavoro, ridotta aderenza alla dieta e difficoltà nell'esercizio fisico (11).

Inoltre, l'ingombro addominale, condizione presente prevalentemente nelle pazienti di sesso femminile, può comportare una significativa alterazione dell'immagine corporea (12). A livello di coppia si riscontrano difficoltà nella pianificazione familiare dettate dal timore di trasmettere alla prole la malattia. A questo si aggiunge una grande preoccupazione delle donne, che, durante la gravidanza, sperimentano vissuti di paura per le complicazioni che spesso emergono nei mesi di gestazione e per l'elevato rischio di aborto spontaneo (13).

L'ADPKD è una condizione genetica ereditaria che presenta un fenotipo eterogeneo e una grande variabilità rispetto al decorso della malattia, sia tra famiglie differenti che all'interno della stessa famiglia; questo implica che non vi sia una prognosi determinata a priori. Molti soggetti a tal proposito vivono emozioni di rabbia, senso di colpa, risentimento, paura, incertezza e ambiguità legate al pensiero della

prognosi. In particolare, le persone con una storia familiare nota di ADPKD spesso mostrano ansia anticipatoria ed emozioni legate alla non accettazione della condizione patologica, avendo come punto di riferimento l'esperienza di malattia dei loro familiari; al contrario, le persone che scoprono di essere il primo caso in famiglia a esserne affette, possono sperimentare vissuti di spaesamento, preoccupazione e ansia e un senso di inadeguatezza.

Fino a qualche anno fa non esistevano interventi farmacologici mirati, ma solo l'adesione a uno stile di vita adeguato, un attento controllo della pressione arteriosa e una terapia mirata alla gestione della sintomatologia e delle complicanze della malattia; questo per decenni ha contribuito all'assunzione di un atteggiamento in un certo modo "fatalistico", da parte sia dei medici che dei pazienti. Il Tolvaptan è stato il primo farmaco ad aver dimostrato un impatto efficace sul rallentamento della progressione della patologia e sulla crescita delle cisti; ancora oggi è considerato il farmaco di elezione per l'ADPKD. Tuttavia, l'assunzione di questo vaptano comporta un aumento significativo dell'assunzione giornaliera di acqua, sino a 7-8 litri al giorno (2). Questi effetti acquaretici rappresentano un cambiamento importante per i pazienti rispetto alla gestione della loro vita quotidiana, con un conseguente impatto negativo sulla loro qualità di vita (QoL) e sull'aderenza al trattamento.

I pazienti affetti da ADPKD, come già accennato, possono presentare decorso e progressione variabili, dovuti sia a fattori genetici che all'influenza di differenti fattori ambientali. Nella fase più avanzata, l'ADPKD richiede l'avvio di una terapia sostitutiva che può essere il trattamento dialitico cronico e il trapianto di rene.

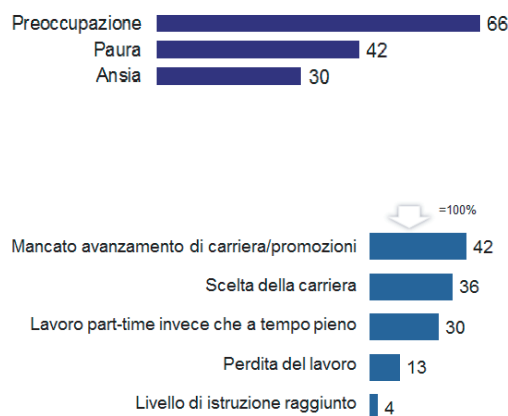
La dialisi è un tipo di terapia complessa e ripetitiva, che richiede tempo e pazienza e che coinvolge a livello fisico, organizzativo e psicologico non solo il paziente, ma anche la sua famiglia (14,15). I soggetti in dialisi vivono una discontinuità rispetto allo stile di vita precedente e un forte stress per l'impegno temporale che essa richiede. Oltre alle difficoltà fisiche, emergono:

- disagio causato dalle restrizioni alimentari;
- difficoltà nel limitare l'assunzione di liquidi;
- modifica dell'immagine corporea e dello schema corporeo, dovuta alla presenza di fistole o di un catetere peritoneale;
- angoscia della dipendenza dalla macchina e paura della morte.

Questi aspetti condizionano in misura diversa non solo le abitudini personali, ma anche le relazioni sociali e familiari, influenzando in maniera significativa sul ruolo che il paziente ha all'interno della sua famiglia e nel suo contesto sociale e lavorativo (16,17).

Il trapianto rappresenta invece per i soggetti una via d'uscita dalla condizione di malattia, l'inizio di una "nuova vita",

- Il 66% dei pazienti manifesta preoccupazione, il 42% paura e il 30% ansia
- Il 30% dei pazienti lamenta un ridimensionamento lavorativo
- Più di 1 paziente su 3 è rassegnato a non poter vivere una vita normale
- Più di 4 pazienti su 5 hanno paura di “trasmettere” il rene policistico ai propri figli
- In oltre il 50% dei casi il desiderio di maternità o paternità risulta compromesso



**FIGURE 1** - La qualità di vita dei pazienti. Dati rilevati da GfK Italia su 272 pazienti, settembre 2017.

in particolare per i pazienti policistici che non incorrono successivamente nel rischio di una recidiva. Tuttavia, è un momento intenso e impegnativo, che comporta profondi cambiamenti psicologici, relazionali e sociali sia per il paziente sia per le persone che gli stanno accanto. Il trapianto apre a un ampio scenario di emozioni, pensieri e aspettative che si declinano in maniera differente rispetto alle due fasi, quella che precede il trapianto e quella successiva al trapianto. La letteratura mostra come la popolazione di pazienti trapiantati di rene sia esposta a un elevato rischio di disturbi psichiatrici con ripercussioni sulla qualità della vita e sul rischio di rigetto. Risulta necessaria un'adeguata valutazione psicosociale pre-trapianto, che permetta una conoscenza più approfondita del paziente per pianificare strategie di coping e di eventuale supporto post-trapianto (18).

La diagnosi di ADPKD, dunque, può incidere sullo stato psichico ed emotivo dell'individuo, portandolo a un peggioramento dell'autostima e a mettere in discussione l'immagine che egli ha di sé e del proprio corpo; lo costringe a adattarsi a un nuovo modo di vivere, a una nuova routine quotidiana, a nuove abitudini di cura di sé e a una nuova dieta (19).

I vissuti di solitudine, di abbandono, di paura, di dolore, di angoscia e di incertezza, se non adeguatamente affrontati, incidono sull'andamento del quadro clinico della malattia e sulla stessa *compliance* terapeutica. Risulta dunque importante offrire un supporto psicologico come strumento di intervento volto a favorire l'elaborazione dei cambiamenti e delle conseguenze fisiche e mentali associate alla malattia.

## Il ruolo dello psicologo

Il benessere psicologico del paziente è un fattore fondamentale che contribuisce a un buon andamento del processo di cura. Per il paziente risulta importante poter manifestare le proprie attese e i propri timori legati alla patologia, confidare che i curanti tengano conto delle loro credenze ed essere aiutati nel processo di accettazione e di adattamento alla malattia (20). Per fare questo è necessaria la collaborazione attiva

di un'equipe multidisciplinare composta da specialisti della salute, che siano in grado di attuare interventi sanitari, psicologici e sociali, con lo scopo di accompagnare il soggetto durante il suo processo di malattia e di far sì che si adatti e che aderisca al trattamento prescritto dai medici (21).

Il compito dei clinici è quello di integrare delle diagnosi descrittive con una comprensione della sofferenza del paziente, declinandola rispetto alla sua storia di vita e alla sua soggettività. Per questo motivo, il coinvolgimento della figura dello psicologo all'interno dell'ambito nefrologico è in continua evoluzione. Il lavoro dello psicologo clinico in nefrologia trova spazio sia nell'aiutare il malato cronico nel processo di accettazione dei limiti posti dalla malattia e del cambiamento dello stile di vita rispetto a quello precedente che nel cercare di costruire con il paziente percorsi di sviluppo personale coerenti con la sua condizione (22).

L'intervento psicologico è finalizzato a favorire il processo di accettazione, adattamento e reazione alla patologia, promuovendo l'aderenza con l'equipe curante, sostenendo il paziente sul piano emotivo e favorendo l'assunzione di responsabilità individuali nel processo decisionale (23).

Nel contesto dell'ADPKD, lo psicologo si occupa, a livello sia clinico che di ricerca, di supportare i pazienti valutando il loro modo di reagire alla malattia, i limiti imposti da questa e le difficoltà che ne conseguono. La presenza di un supporto psicologico è utile sia in fase diagnostica sia nel follow-up, con l'aggravarsi della malattia:

- in *fase diagnostica*, identificare precocemente le possibili condizioni di difficoltà psichica attraverso l'utilizzo di strumenti validati scientificamente risulta fondamentale, poiché permette allo psicologo di avere una visione chiara delle problematiche dei pazienti e di implementare interventi il più possibile adeguati e mirati;
- durante la fase di *follow-up*, invece, può risultare importante fornire ai pazienti un supporto psicologico per le eventuali difficoltà emerse, con lo scopo di alleviare la loro sofferenza psichica, gestendo il disagio psicologico

connesso allo sviluppo della patologia. Ciò consiste nell'aiutare i pazienti in una migliore gestione delle reazioni emotive e nel promuovere uno stile di vita sano con attività fisica e corretta alimentazione, con lo scopo di accompagnare progressivamente i soggetti a una comprensione e a un'accettazione della malattia migliori.

Il compito dello psicologo è quello di dare al paziente una visione realistica delle difficoltà che dovrà affrontare a causa della malattia, cercando di far sì che non si indentifichi con quest'ultima ma aiutandolo a porsi in maniera adattiva di fronte al cambiamento in atto a livello personale ed esistenziale. Per fare questo, lo psicologo traccia un profilo psicologico del paziente, valuta la sua personalità e i suoi atteggiamenti e cerca di comprendere le sue ansie e le sue paure, mettendo tutto ciò in relazione con il tipo di vita di ogni soggetto e con il tipo di relazione che ha con i suoi familiari (24).

Una significativa fragilità psicologica, infatti, si può presentare non solo nella vita dei pazienti stessi, ma anche in quella dei loro familiari, che sono spesso coinvolti in maniera più o meno diretta nell'assistenza quotidiana. Il supporto psicologico può aiutare i familiari a comprendere meglio le esigenze dei propri cari, a gestire il senso di frustrazione, di rabbia e di impotenza che può insorgere durante il percorso di malattia, a condividere e a superare le paure e le ansie connesse alla prognosi e ad affrontare al meglio i momenti difficili che si presenteranno loro lungo il cammino di cura.

Inoltre, lo psicologo può essere di supporto anche per la presa in carico dei minori, nel caso in cui la coppia affetta da ADPKD abbia dei figli, offrendo loro un sostegno psicologico mirato che li aiuti a comprendere la malattia e a gestire le proprie emozioni (25).

In conclusione, il lavoro dello psicologo risulta cruciale nella gestione multidisciplinare del paziente affetto da ADPKD. Questo supporto psicologico non solo è volto a migliorare la qualità della vita dei pazienti, ma contribuisce anche a promuovere una maggiore aderenza alle indicazioni terapeutiche e ai trattamenti prescritti, facilitando così un approccio più efficace alla gestione della malattia e dei suoi impatti sulla vita quotidiana.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4)(suppl 1):A7-A8. [CrossRef PubMed](#)
- Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(3):337-348. [CrossRef PubMed](#)
- Barnawi RA, Attar RZ, Alfaer SS, Safdar OY. Is the light at the end of the tunnel nigh? A review of ADPKD focusing on the burden of disease and tolvaptan as a new treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:53-67. [CrossRef PubMed](#)
- Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):50. [CrossRef PubMed](#)
- Neijenhuis MK, Kievit W, Perrone RD, et al. The effect of disease severity markers on quality of life in autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):169. [CrossRef PubMed](#)
- Pérez Domínguez TS, Rodríguez Pérez A, Buset Ríos N, et al; Grupo de Investigación Hircare. Psychonephrology: psychological aspects in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nefrologia.* 2011;31(6):716-722. English Edition. [PubMed](#)
- Bonino S. *Psicologia per la salute.* Ambrosiana Milano; 1988.
- Delli Zotti GB, Sangiovanni E, Brioni E, et al. [Psychological Assessment of a sample of women with ADPKD: quality of life, body image, anxiety and depression]. *G Ital Nefrol.* 2019;36(2):2019-vol 2. [PubMed](#)
- Simms RJ, Thong KM, Dworschak GC, Ong AC. Increased psychosocial risk, depression and reduced quality of life living with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(7):1130-1140. [CrossRef PubMed](#)
- Yarlioglu AM, Oguz EG, Gundogmus AG, Atilgan KG, Sahin H, Ayli MD. The relationship between depression, anxiety, quality of life levels, and the chronic kidney disease stage in the autosomal dominant polycystic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2023;55(4):983-992. [CrossRef PubMed](#)
- Baker A, King D, Marsh J, et al. Understanding the physical and emotional impact of early-stage ADPKD: experiences and perspectives of patients and physicians. *Clin Kidney J.* 2015;8(5):531-537. [CrossRef PubMed](#)
- Lewis H, Arber S. The role of the body in end-stage kidney disease in young adults: Gender, peer and intimate relationships. *Chronic Illn.* 2015;11(3):184-197. [CrossRef PubMed](#)
- Chapman AB, Devuyt O, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2015;88(1):17-27. [CrossRef PubMed](#)
- Evans RW, Manninen DL, Garrison LP Jr, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985;312(9):553-559. [CrossRef PubMed](#)
- Boaretti C, Trabucco T, Rugiu C, et al. Rapporti tra adattamento, qualità di vita e supporto familiare, sociale nel paziente in trattamento dialitico. *G Ital Nefrol.* 2006;23(4):415-423. [PubMed](#)
- Strepparava, MG. La qualità della vita nel malato in dialisi. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche.* 2003;15:11-17.
- Trabucco G, Magagnotti MG. Emodialisi e Bisogni Psicologici. Un modello integrato di risposta assistenziale. Napoli: Edises, 2015; 27-54.
- De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux M, et al. Psychological and psychopathological aspects of kidney transplantation: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2020;11:106. [CrossRef PubMed](#)



19. Oliveira AP, Schmidt DB, Amatneeks TM, Santos JC, Cavallet LH, Michel RB. Quality of life in hemodialysis patients and the relationship with mortality, hospitalizations and poor treatment adherence. *J Bras Nefrol.* 2016 Dec;38(4):411-420. [CrossRef](#) [PubMed](#)
20. Assal JP. Revisiting the approach to treatment of long-term illness: from the acute to the chronic state. A need for educational and managerial skills for long-term follow-up. *Patient Educ Couns.* 1999;37(2):99-111. [CrossRef](#) [PubMed](#)
21. Ripamonti CA, Clerici CA. *Psicologia e salute, introduzione alla psicologia clinica in ambito sanitario.* Il Mulino; 2008.
22. Monica RM, Delli Zotti GB, Spotti D, Sarno L. L'inserimento della figura dello psicologo all'interno dell'Unità Operativa di Nefrologia-Dialisi-Ipertensione. *G Ital Nefrol.* 2014 Sep-Oct;31(5):gin/31.5.8. Italian. [PubMed](#)
23. Vito A. *Psicologi in ospedale, percorsi operativi per la cura globale di persone.* Milano. FrancoAngeli; 2014.
24. De Isabella G, Colombi S, Fiocchi E, Reatto L. *La psicologia nelle Aziende Ospedaliere e negli IRCCS.* Milano. Centro Scientifico Editore. 2003
25. De Berardinis D, Ragni Raimondi D. *I percorsi della salute. Verso un intervento co-costruito Medici-Psicologi.* Roma. Alpes Italia. 2009.

# Abstracts 42° Congresso Nazionale SIAN ITALIA

## Infermieristica nefrologica: ruolo, competenze e sostenibilità

### Riccione 6-8 Maggio 2024

#### MODELLI ORGANIZZATIVI E FORMAZIONE

##### ID 4

#### ASSISTENZA INFERMIERISTICA E FORMAZIONE POST-LAUREA DELL'INFERMIERE DI DIALISI IN ITALIA

*Stefano Mancin*<sup>1,2</sup>, *Federica Bragaglia*<sup>2</sup>, *Diego Lopane*<sup>2</sup>, *Daniela Cattani*<sup>2</sup>, *Alessandra Dacomì*<sup>2</sup>, *Chiara Coldani*<sup>2</sup>, *Giuseppina Tomaiuolo*<sup>2</sup>, *Marco Sguanci*<sup>3</sup>, *Maruska Bedin*<sup>1</sup>, *Cinzia Fabbri*<sup>3</sup>, *Domenica Gazineo*<sup>3</sup>, *Lea Godino*<sup>3,4</sup>, *Desirée Andreoli*<sup>3</sup>, *Beatrice Mazzoleni*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano - Italy

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele - Italy

<sup>3</sup>SIAN, Società Infermieri Area Nefrologica, Olbia - Italy

<sup>4</sup>Medical Genetics Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Italy

**Introduzione:** Gli assistiti con insufficienza renale cronica in trattamento sostitutivo renale presentano bisogni assistenziali complessi. Per fare fronte a ciò, l'infermiere di nefrologia e dialisi deve avere un'expertise di competenze specialistiche e disciplinari avanzate. L'obiettivo di questo studio era quello di identificare le competenze dell'infermiere in nefrologia, con un focus attivo sulla dialisi, con particolare attenzione sulle aree di assistenza infermieristica, sui percorsi formativi accademici e sulla formazione clinico-assistenziale sul campo.

**Materiali e metodi:** È stata condotta una revisione narrativa della letteratura utilizzando le banche dati CINAHL e Medline-PubMed, limitando la selezione a studi primari e secondari pubblicati negli ultimi dieci anni in italiano e in inglese. Al fine di completare la ricerca, in particolare nel panorama italiano, sono state consultate fonti di letteratura grigia.

**Risultati:** Sono stati individuati complessivamente 821 record, includendone 45 nella presente revisione. Sono state identificate diverse aree di competenza dell'infermiere di nefrologia e dialisi tra cui: emodialisi e dialisi peritoneale, emodialisi pediatrica, trapianto renale, sala operatoria, area critica ed ematologia. La formazione professionale è caratterizzata da percorsi di formazione sul campo dedicati principalmente ai neoassunti e da insegnamenti accademici post-laurea, costituiti da master di primo livello spesso non uniformi tra loro.

**Conclusioni:** Il crescente bisogno sanitario di competenze specialistiche suggerisce la necessità di integrare la formazione sul campo a percorsi accademici post-laurea omogenei, anche in collaborazione con Società Scientifiche Infermieristiche di riferimento. Questa associazione non solo favorirebbe un'implementazione di maggiori competenze infermieristiche, ma anche un'elevata qualità delle cure erogate.

##### ID 13

#### IL TRIAGE INFERMIERISTICO AMBULATORIALE: MODELLO ORGANIZZATIVO IN SUPPORTO ALL'AMBULATORIO MRC

*Andreea Rosca*, *Giuseppina Parano*, *Aspasia Panunzi*, *Maggiorina Bauducco*, *Gianfranca Gerbino*, *Giorgio Soragna*, *Francesca Bermond*, *Laura Fabbri*, *Amelia Rodofili*, *Emiliano Bruno*, *Corrado Vitale*  
Nefrologia Ospedale Mauriziano Di Torino - Italy

**Introduzione:** Nella cura dei pazienti affetti da malattia renale avanzata il tradizionale programma di visite ambulatoriali periodiche non sempre è sufficiente a supportare adeguatamente le loro necessità. La possibilità di disporre di un *counselling* qualificato dal proprio domicilio può permettere di risolvere problemi clinici intercorrenti e di evitare iniziative autonome, spesso inadeguate, quali autoaggiustamenti terapeutici o inappropriati accessi in Pronto Soccorso. Nel nostro ambulatorio di Malattia Renale Avanzata che ha in cura mediamente 250 pazienti, è stato per questo strutturato un nuovo modello assistenziale denominato Triage Nefrologico Ambulatoriale (TNA).

**Materiali e metodi:** Il TNA individua nell'infermiere il primo interlocutore del paziente che contatta la struttura sanitaria; tale attività, paragonabile al Triage svolto in Pronto Soccorso, ha l'obiettivo di classificare i problemi riferiti dal paziente in base al tipo e all'urgenza, per gestire al meglio le modalità di trattamento.

**Risultati:** Il TNA, gestito da infermieri appositamente preparati e coordinato dai medici dell'ambulatorio, prevede tre step in successione:

- 1) il paziente espone il suo problema all'infermiere;
- 2) l'infermiere, interrogando il paziente attraverso una documentazione di supporto quali flow-chart e schede cliniche, classifica il grado di gravità/urgenza clinica secondo un sistema di codice-colore e riferisce al medico;
- 3) all'assegnazione del codice-colore, segue il relativo percorso che porta ad affrontare il problema.

**Conclusioni:** Il Triage Nefrologico, applicato nel nostro ambulatorio MaReA, è risultato utile per monitorare l'aderenza ai programmi di trattamento, per valutare lo stato di salute del paziente e per prevenire eventuali complicazioni. Dalle nostre prime osservazioni longitudinali, l'adozione di tale modello assistenziale si sta dimostrando efficace nel ridurre il numero dei passaggi in Pronto Soccorso, dei ricoveri ospedalieri e degli accessi specialistici.

##### ID 17

#### IMPLEMENTAZIONE DI UN PERCORSO FORMATIVO E VALUTATIVO PER L'INFERMIERE IN DIALISI

*Angelo Dante*<sup>1</sup>, *Eleonora Faraglia*<sup>2</sup>, *Monica Donati*<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ricercatore (RTDB) - SSD MED/45 Scienze Infermieristiche e Ostetriche - Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila - Italy

<sup>2</sup>APSF Infermiere - S.C. di Nefrologia e Dialisi A.O. S. Maria di Terni - Italy

<sup>3</sup>I.P.O. Dipartimento Chirurgia - S.I.T.R.O. A.O. S. Maria di Terni - Italy

**Introduzione:** Questo percorso nasce dall'esigenza di uniformare e garantire, in termini di tempi e contenuti, una formazione adeguata dell'infermiere che afferisce alla Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi di Terni.

**Materiali e metodi:** Applicando il Processo di Nursing alle Competenze Infermieristiche acquisite dall'infermiere di emodialisi di



Terni è stata “accertata” la necessità di una revisione dell’attuale percorso formativo. È stata effettuata, per fondare tale percorso su basi scientifiche e non su opinioni personali, una Scoping Review della letteratura esistente, riguardante il contesto nazionale ed estero.

**Risultati:** La creazione degli Strumenti Operativi (SO) per il percorso formativo e di affiancamento dell’infermiere neofita, giungendo alla redazione del progetto formativo e di addestramento formalizzato. Per incentivarne l’utilizzo è data la possibilità di compilazione nei formati sia cartaceo che elettronico, adattati al nostro contesto lavorativo. La SCALA DI VALUTAZIONE (SV) delle Competenze, con possibilità di 5 (cinque) valori, dallo 0 (zero) al 4 (quattro), è utilizzata e consegnata al Tutor e al Neo Inserito, in diverse versioni, per la compilazione della relativa Scheda di Valutazione delle Competenze (SVC). Questa, diversa per i tre periodi, prevede dei punteggi minimi e massimi utili all’acquisizione dei livelli, le istruzioni per la loro compilazione e l’assegnazione ad ogni item del valore previsto dalla SV; è selezionabile da un menù a tendina nel modello informatizzato. Gli SO saranno utilizzati secondo un CRONOPROGRAMMA, di una durata massima di 25 settimane e di una durata minima di 14 settimane. I 3 livelli sono PRINCIPIANTE, PRINCIPIANTE AVANZATO e COMPETENTE.

**Conclusioni:** L’adozione degli strumenti operativi e di un sistema strutturato, a livello aziendale, di definizione e verifica delle competenze rappresenta un’importante azione di risk management volta a migliorare la qualità assistenziale, riducendo il rischio intrinseco di Burn Out del formatore e del formato, attraverso attività manageriali di verifica e di valutazione dei risultati attesi, da attuare per una crescita professionale bilaterale.

## ACCESSI VASCOLARI

### ID 05

#### IL BENESSERE DEL PAZIENTE DIALIZZATO: LA COMUNICAZIONE IPNOTICA PER IL CONTROLLO DEL DOLORE

*Roberta Mingolla, Silvia Ambrosio*

Città della salute e della scienza presidio CTO, Torino - Italy

**Introduzione:** In un’ottica di ecosostenibilità, l’ipnosi e la comunicazione ipnotica rientrano pienamente in questa definizione. L’ipnosi è un particolare stato fisiologico della coscienza diverso sia dalla veglia che dal sonno e non è accettazione acritica né perdita di controllo né semplice suggestione (Facco E., 2022) (Casiglia E. et al. *Trattato d’ipnosi e altre modificazioni di coscienza*). L’ipnosi viene definita come uno stato di coscienza modificato caratterizzato dalla presenza di un monoideismo plastico (Granone G., 1976, *Trattato di ipnosi*) Il monoideismo plastico e la capacità creativa che ha un’idea rappresentata mentalmente, in modo esclusivo, di estendersi e realizzarsi nell’organismo con modificazioni percettive, emozionali, muscolari, endocrine, viscerali e immunitarie. Per poter sviluppare l’ipnosi è opportuno introdurre la comunicazione ipnotica, che è un particolare meccanismo neurolinguistico che sfrutta il potere che una corretta comunicazione ha di arrivare al nostro inconscio e che è in grado di generare fenomeni a livello fisico.

**Materiali e metodi:** La revisione della letteratura del 2021 evidenzia che il dolore alla venipuntura ha una prevalenza che va dal 12% all’80%; questa è associata all’atto dell’incannulazione ma, anche, al processo emodialitico. Inoltre la letteratura scientifica suggerisce un’ampia gamma di metodiche analgesiche, dall’applicazione di creme anestetiche locali all’applicazione di freddo o caldo sui siti di venipuntura o sul braccio controlaterale, fino a tecniche di distrazione del paziente.

L’ipnosi non è mai stata utilizzata prima d’ora per la venipuntura in emodialisi e la nostra esperienza clinica si basa sulla rilevazione di parametri misurabili.

**Risultati:** La comunicazione ipnotica sembra efficace per ridurre il dolore procedurale (riduzione media di  $\pm 2 \pm 0,6$  punti alla NRS); anche altri parametri tra cui il ricircolo e la pressione statica della fistola hanno presentato suggestive riduzioni ( $\pm 2,70$ ;  $\pm 31,80$ ). Data la scarsa numerosità del campione non è stato possibile fare un’analisi statistica dei risultati.

**Conclusioni:** Il nostro studio pilota suggerisce utili effetti dell’ipnosi sia sul dolore che su alcuni parametri emodinamici e indica la necessità di ulteriori studi su campioni più grandi, data la totale assenza di letteratura sull’ipnosi in emodialisi.

### ID 6

#### CONFRONTO TRA AGO CANNULA VS AGO IN METALLO

*Antonelle Chiodi, Vanessa Reali, Jessica Camela, Lorenza Furbo, Sejla Carbonari, Moira Guerrieri, Cinzia Filiaggi, Cinzia Fiori*  
ASUR Marche AV5 Ospedale “Mazzoni” Ascoli Piceno - Italy

**Introduzione:** Ridurre al minimo le complicanze e il disagio per il paziente (Pz) legati all’incannulazione della fistola arterovenosa (FAV) è da sempre il principale obiettivo dell’operatore di emodialisi. Le lesioni vasali causate dalla punta degli aghi metallici posizionati nella FAV sono complicanze frequenti nei pazienti in dialisi. Tradizionalmente vengono usati in Europa aghi metallici, ma in questi ultimi anni si sta facendo strada con successo l’utilizzo di cannule in plastica flessibili che in altri paesi come il Giappone e l’Australia sono già una realtà. Nel Centro di Ascoli Piceno sono disponibili diversi tipi di aghi cannula da 5-6 anni. Ci siamo prefissati di rivedere criticamente l’utilizzo di questo device con un’osservazione di almeno 1 anno mettendo a confronto l’ago tagliente con l’ago cannula, valutando anche le differenze tra i diversi tipi di ago cannula.

**Materiali e metodi:** Settantotto Pz sono mediamente sottoposti a trattamento dialitico nel nostro Centro; tra questi, 33 Pz hanno un CVC e 17 Pz incannulano FAV con il metodo buttonhole. I rimanenti 28 Pz hanno, nella maggior parte dei casi, FAV difficili poiché anziani con una lunga storia di venipuntura quindi portatori di FAV poco arterializzate, tortuose e con pochi tratti della lunghezza adeguata per essere punti. Tali condizioni suggeriscono l’utilizzo di un device con migliori caratteristiche di safety.

- Quindici Pz sono stati punti alternativamente con ago cannula o aghi taglienti. Abbiamo utilizzato due tipi di ago cannula con alette e senza per valutarne le differenze. Sono stati raccolti i dati delle loro sedute dialitiche: Aspetto clinico e Compliance del Pz
  - o Dolore legato alla punzione ev. ripetuta (scala del dolore NRS)
  - o Frequenza di stravasi/ematomi (numero, estensione, persistenza, ecc.)
  - o Presenza di crampi o fastidio legati all’immobilizzazione
- Parametri tecnici della seduta
  - o Pressione d’accesso (PA), Pressione di rientro (PV), Flusso sangue (Qb)
  - o Efficienza dialitica (KT/V e ricircolo della FAV)

**Risultati:** Il confronto tra i tipi di device ha messo in evidenza:

- Minore dolore nell’infissione dell’ago tagliente (3 vs 8)
- Maggiore confort nella dialisi con ago cannula per l’assenza di immobilizzazione
- Minore tempo di emostasi dopo introduzione di ago cannula (2’ vs 5’) con un tipo di ago cannula (senza alette), mentre, con



un altro device analogo, il tempo di emostasi rispetto al tagliente non ha subito variazioni

- Ematomi/ecchimosi meno frequenti dopo utilizzo dell'ago cannula (0 vs 5)
- Lieve aumento della PA del circuito con ago cannula di 30 mm, rispetto all'ago metallico, mentre, con un altro tipo di ago cannula di 25 mm, uguale PA
- Parametri di depurazione simili tra i device (KT/V automatico)
- Prove di ricircolo simili nello stesso Pz

Durante i trattamenti si è verificato un solo dislocamento dell'ago cannula senza alette, legato a un ancoraggio inadeguato e che ha determinato una perdita ematica. Sono stati raccolti i dati delle loro sedute dialitiche.

**Conclusioni:** Le cannule rappresentano un'alternativa all'utilizzo dell'ago fistola e comportano maggiore sicurezza per l'operatore e possibilità di accedere a siti tortuosi e profondi, ma è necessario avere un team motivato che abbia fiducia nella tecnica, mostrando la volontà di acquisire la manualità necessaria per migliorare l'incannulazione della FAV. Un ancoraggio sicuro risulta essere fondamentale.

#### ID 16

##### LA SICUREZZA DELLA FISTOLA ARTEROVENOSA IN DIALISI: REVISIONE NARRATIVA DELLA LETTERATURA

*Vincenzo Marco Margiotta<sup>1</sup>, Moris Rosati<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Infermiere, UOC Nefrologia e Dialisi - Azienda ospedaliero-universitaria Senese - Italy

<sup>2</sup>Infermiere con Incarico di Coordinamento, UOC Cardiologia & Terapia Intensiva Cardiologica – Azienda ospedaliero-universitaria Senese - Italy

**Introduzione:** Il rischio che un paziente durante il trattamento dialitico sia vittima di un evento avverso è elevato. La maggior parte di questi incidenti può essere attribuita a un errore umano, in particolare agli errori relativi all'accesso vascolare della fistola arterovenosa (FAV) in dialisi (incannulazione difficile, dislocazione dell'ago); questi possono provocare diverse complicanze con conseguente possibilità di morte del paziente.

L'obiettivo di questa ricerca consiste nel ricercare gli errori legati agli accessi vascolari in emodialisi e quali siano gli interventi efficaci per ridurre il rischio di errore in qualsiasi unità di dialisi per stabilire una cultura della sicurezza.

**Materiali e metodi:** Articoli tradotti in lingua inglese da Medline (tramite Pubmed) e Google Scholar dal 2011 al 2023. Gli studi sono stati scelti in base ai criteri di inclusione.

**Risultati:** Sono stati selezionati 8 come rilevanti e inseriti nella revisione. È necessario puntualizzare che gli 8 articoli non includono soltanto strategie relative agli errori sull'accesso vascolare della fistola arterovenosa, ma che includono tutta una serie di strategie generali utili alla riduzione degli incidenti, perfettamente attuabili in qualsiasi contesto di unità di emodialisi tra cui: 1) l'utilizzo di strumenti reattivi e proattivi del risk management; 2) l'utilizzo di check-list di sicurezza; 3) raccomandazioni per evitare la dislocazione dell'ago come gli stili di fissaggio del cerotto; 4) la formazione del personale, in particolare alle nuove tecniche di incannulazione come la tecnica MuST e le tecniche eco-guidate.

**Conclusioni:** Questa revisione ha permesso di individuare una serie di raccomandazioni per la riduzione degli eventi avversi per stabilire una cultura della sicurezza che permettano di ridurre al minimo il rischio di complicanze quali stravasi, ematomi e dolore al paziente, in modo da garantire la sicurezza e una migliore sopravvivenza dell'accesso vascolare FAV.

## ALIMENTAZIONE E MALNUTRIZIONE

#### ID 07

##### DISGEUSIA E MALATTIA RENALE CRONICA: UNA SCOPING REVIEW

*Marco Sguanci<sup>1</sup>, Gaetano Ferrara<sup>2</sup>, Sara Morales Palomares<sup>3</sup>, Mauro Parozzi<sup>4</sup>, Lea Godino<sup>5</sup>, Domenica Gazineo<sup>6</sup>, Giuliano Anastasi<sup>7</sup>, Stefano Mancin<sup>8</sup>*

<sup>1</sup>Department of Medicine and Surgery, Research Unit of Nursing Science, University of Rome, Campus Bio-Medico, Rome - Italy

<sup>2</sup>Nephrology and Dialysis Unit, Ramazzini Hospital, Carpi - Italy

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences (DFSSN), University of Calabria, Rende - Italy

<sup>4</sup>Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>5</sup>Medical Genetics Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>6</sup>Governo Clinico e Qualità, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>7</sup>Department of Trauma, AOU G. Martino University Hospital, Messina - Italy

<sup>8</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano - Italy

**Introduzione:** La disgeusia, caratterizzata da un'alterata percezione del gusto, rappresenta un disturbo frequente tra i pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC). Le tipiche alterazioni gustative comprendono una ridotta acuità del gusto, una compromessa percezione del gusto salato e la sensazione di un gusto "metallico", che possono contribuire a un appetito ridotto e a potenziali problemi nutrizionali. Lo studio si propone di individuare le opzioni terapeutiche disponibili per l'educazione, lo screening e la gestione clinica della disgeusia in questa specifica popolazione.

**Materiali e metodi:** È stata condotta una scoping review seguendo la metodologia di Arksey e O'Malley, incorporando la metodologia della Joanna Briggs Institute (JBI) e attenendosi alle Linee Guida PRISMA-ScR. Il protocollo della revisione è stato registrato su Open Science Framework ([CrossRef](#)). La valutazione del rischio di bias e qualità metodologica è stata condotta seguendo il framework proposto dalla JBI.

**Risultati:** A fronte di 424 articoli identificati, sono stati inclusi 13 studi. Le iniziative educative e di screening hanno mostrato impatti positivi sulla percezione del gusto e sulla gestione dietetica. Tuttavia, la relazione tra disgeusia e terapie specifiche, compresi gli integratori di zinco, è eterogenea, con risultati variabili tra gli studi.

**Conclusioni:** La gestione personalizzata della disgeusia associata alla MRC è fondamentale, richiedendo protocolli di educazione e trattamento mirati per prevenire e affrontare complicazioni nutrizionali come la malnutrizione. L'eterogeneità dei risultati sottolinea la necessità di ulteriori ricerche di alta qualità per produrre evidenze scientifiche robuste.

#### ID 08

##### ALTERAZIONI OLFATTIVE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA: UNA SCOPING REVIEW

*Sara Morales Palomares<sup>1</sup>, Mauro Parozzi<sup>2</sup>, Marco Sguanci<sup>3</sup>, Gaetano Ferrara<sup>4</sup>, Lea Godino<sup>5</sup>, Domenica Gazineo<sup>6</sup>, Giuliano Anastasi<sup>7</sup>, Stefano Mancin<sup>8</sup>*

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences (DFSSN), University of Calabria, Rende - Italy

<sup>2</sup>Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>3</sup>Department of Medicine and Surgery, Research Unit of Nursing Science, University of Rome, Campus Bio-Medico, Rome - Italy

<sup>4</sup>Nephrology and Dialysis Unit, Ramazzini Hospital, Carpi - Italy

<sup>5</sup>Medical Genetics Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy



<sup>6</sup>Governo Clinico e Qualità, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna - Italy

<sup>7</sup>Department of Trauma, AOU G. Martino University Hospital, Messina - Italy

<sup>8</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano - Italy

**Introduzione:** La malattia renale cronica (CKD) costituisce un importante problema di salute a livello mondiale. Tra le molteplici complicazioni associate alla CKD, l'anosmia, una grave disfunzione olfattiva, è stata riconosciuta come un elemento di notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti. L'obiettivo di questo studio è esplorare in modo sistematico la prevalenza, le implicazioni e le possibili vie terapeutiche dell'anosmia nei pazienti affetti da CKD.

**Materiali e metodi:** Questa revisione ha seguito il protocollo di Arksey e O'Malley, integrando la metodologia del Joanna Briggs Institute (JBI) e aderendo alle Linee Guida PRISMA-ScR. La domanda di ricerca, formulata attraverso il framework PIO, ha guidato una ricerca approfondita nei database (PubMed/Medline, Embase, CINAHL, Cochrane Library) e nelle fonti di letteratura grigia. I criteri di inclusione si sono concentrati sugli studi che coinvolgono pazienti affetti da CKD con disfunzioni olfattive.

**Risultati:** A seguito di una selezione iniziale di 832 articoli, 17 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione, fornendo informazioni sulle alterazioni olfattive in 4.025 pazienti affetti da CKD. Tra i diversi strumenti di valutazione utilizzati negli studi, l'University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) e gli Sniffin' Sticks sono emersi come strumenti principali. Circa il 62% dei pazienti con CKD ha riportato cambiamenti nell'olfatto, con una prevalenza di anosmia pari al 12,3%. Questa revisione ha evidenziato una complessa e controversa rete di fattori che contribuiscono alle alterazioni olfattive, tra cui tossine uremiche, procedure di dialisi, squilibri elettrolitici e malnutrizione. Inoltre, i risultati hanno indicato la possibilità di recupero della funzione olfattiva successivamente a un trapianto di rene.

**Conclusioni:** Le alterazioni olfattive, in particolare l'anosmia, rappresentano una significativa problematica clinica nei pazienti affetti da CKD. La natura dinamica dei risultati di ricerca, le evidenze contrastanti riguardo all'impatto delle procedure di dialisi e l'utilizzo di diverse metodologie di valutazione sottolineano la complessità di questo fenomeno clinico. Ulteriori ricerche sono necessarie per svelare i meccanismi sottostanti e ottimizzare le terapie al fine di migliorare il benessere dei pazienti e la qualità della vita complessiva.

#### ID 09

### PREVENIRE LA MALNUTRIZIONE NEL PAZIENTE NEFROPATICO DURANTE LA DEGENZA. RIDUCIAMO LO SPRECO ALIMENTARE, CALORICO E PROTEICO

**Giada Vrenna<sup>1</sup>, Erminia Brancati, Romolo Di Concilio, Carla Vives Benedi**

Asst Gom Niguarda Milano - Italy

**Introduzione:** Il paziente nefropatico sottoposto a emodialisi è complesso, caratterizzato da un'estrema "fragilità", affetto da più comorbidità e costretto a modificare la propria quotidianità e la propria alimentazione in base alla sua condizione clinica. La terapia nutrizionale è un elemento centrale che si integra perfettamente con quella farmacologica nella gestione del paziente con Malattia Renale Cronica. I momenti più critici si riscontrano durante l'ospedalizzazione ed è importante avere del personale qualificato per adeguare il regime dietetico al paziente e così evitare lo spreco alimentare, calorico e proteico. Lo scopo di questo lavoro è aprire il dibattito su quanto non venga considerato a sufficienza l'aspetto nutrizionale dei pazienti ricoverati, a partire dallo screening iniziale dell'individuo. Gli scarti dei pasti forniti ai degenti ospedalieri rappresentano uno spreco di risorse umane ed economiche, aumentano la quantità di rifiuti da smaltire e causano deficit nutrizionali e un ridotto comfort nel paziente ricoverato.

**Materiali e metodi:** È stata effettuata una ricerca in letteratura usando i database Pubmed e Cochrane con i termini di ricerca (Keywords). Consultazione delle scale di valutazione MUST, NRS-2002, Renal INUT, criteri GLIM. Consultazione della scala visuo-analogica SEFI.

**Risultati:** Dopo una revisione della letteratura si conferma l'importanza di utilizzare e di divulgare il corretto uso delle scale di valutazione per lo stato di malnutrizione del paziente ricoverato; risulta essenziale eseguire lo screening del rischio nutrizionale attraverso procedure validate e approvate dalla comunità scientifica e sfruttare al meglio i sistemi di monitoraggio del consumo del pasto con l'utilizzo di metodi visivi di registrazione dei consumi.

**Conclusioni:** A oggi non si è a conoscenza di studi che confrontino l'affidabilità degli strumenti di screening esistenti nei pazienti nefropatici, pertanto tutti gli strumenti dovrebbero essere considerati preziosi. L'obiettivo consiste nella sensibilizzazione a tutto il personale sanitario, che esso lavori in ambiente nefrologico o che lavori in altri reparti di degenza.

#### ID 10

### ANOSMIA, DISGEUSIA E MALNUTRIZIONE NELLA MALATTIA RENALE CRONICA: UNA REVISIONE SISTEMATICA

**Gaetano Ferrara<sup>1</sup>, Sara Morales Palomares<sup>2</sup>, Marco Sguanci<sup>3</sup>, Mauro Parozzi<sup>4</sup>, Lea Godino<sup>5</sup>, Domenica Gazineo<sup>6</sup>, Giuliano Anastasi<sup>7</sup>, Stefano Mancin<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Nephrology and Dialysis Unit, Ramazzini Hospital, Carpi - Italy

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences (DFSSN), University of Calabria, Rende - Italy

<sup>3</sup>Department of Medicine and Surgery, Research Unit of Nursing Science, University of Rome, Campus Bio-Medico, Rome - Italy

<sup>4</sup>University of Milan, School of Nursing, "San Paolo" Campus, Asst Santi Paolo e Carlo, Milano - Italy

<sup>5</sup>Medical Genetics Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>6</sup>Governo Clinico e Qualità, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>7</sup>Department of Trauma, AOU G. Martino University Hospital, Messina - Italy

<sup>8</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano - Italy

**Introduzione:** La Malattia Renale Cronica (MRC) è una condizione clinica associata a numerose complicanze, tra cui disfunzioni olfattive, gustative e malnutrizione. Questo studio mira a comprendere l'interazione tra anosmia, disgeusia e malnutrizione come fattore cruciale per migliorare gli esiti nutrizionali nei pazienti affetti da MRC.

**Materiali e metodi:** Questa revisione sistematica è stata condotta in accordo con le Linee Guida PRISMA, incorporando la metodologia JBI. È stata condotta una ricerca sistematica nei database scientifici di PubMed, Cochrane Library, CINAHL, Scopus e Web of Science, includendo anche record di letteratura grigia. La valutazione della qualità e del rischio di bias è stata condotta in accordo con il framework proposto dalla JBI, mentre il livello di certezza delle evidenze è stato affrontato avvalendosi dei livelli di evidenza proposti dall'Oxford Centre of Evidence Based Medicine (OCEBM).

**Risultati:** A fronte di 884 articoli selezionati, otto studi sono stati inclusi in questa revisione sistematica, di cui due si concentravano sull'anosmia e sei sulla disgeusia. L'anosmia è stata associata a uno stato nutrizionale deficitario nei pazienti affetti da MRC e interventi come la teofillina intranasale hanno mostrato miglioramenti nella funzione olfattiva. Gli studi sulla disgeusia hanno evidenziato la potenziale carenza di zinco associata a una malnutrizione tra i pazienti in dialisi, con risultati misti nella supplementazione di zinco. Le alterazioni del gusto sono state correlate a una sintomatologia gastrointestinale e a una malnutrizione nei pazienti affetti da MRC.

**Conclusioni:** I risultati di questa revisione sistematica mettono in luce la natura multifattoriale di anosmia, disgeusia e malnutrizione





nei pazienti affetti da MRC e l'importanza del riconoscimento precoce di alterazioni sensoriali come indicatori importanti per valutare lo stato nutrizionale. Ulteriori ricerche sono necessarie per approfondire la nostra comprensione di queste relazioni complesse e sviluppare interventi efficaci per la gestione della malnutrizione e il miglioramento della salute e della qualità della vita in questa popolazione di pazienti.

#### ID 15

##### **MALNUTRIZIONE IN EMODIALISI: I RISULTATI DEL MALNUTRITIONAL INFLAMMATION SCORE IN UN CENTRO DI EMODIALISI MILANESE**

*Raffaele Consoli, Silvia Soloperto, Nichela Solinas, Emanuele SC Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano - Italy*

**Introduzione:** La malnutrizione, o deplezione proteico-energetico (PEW), è altamente diffusa tra i pazienti con chronic kidney disease (CKD), in particolare tra i pazienti già sottoposti ad emodialisi, ed è associata ad un peggioramento della qualità di vita e a significativa morbilità e mortalità (Visiedo L. et al., 2022). L'eziologia della malnutrizione è multifattoriale e comprende il ridotto apporto proteico-calorico dovuto all'anoressia e alle restrizioni dietetiche, l'infiammazione, l'iper-catabolismo per compensare lo spreco proteico-energetico, la perdita proteica durante la dialisi, l'acidosi metabolica, la tossicità uremica e la presenza di comorbidità (Ikizler T. A. et al., 2020). Se non precocemente identificata e non trattata, la PEW porta a gravi complicanze e può attivare un circolo vizioso con un ulteriore peggioramento dello stato nutrizionale del paziente in dialisi. Una consulenza dietetica precoce, un monitoraggio dello stato nutrizionale, attraverso il controllo del peso corporeo e di alcuni marcatori biochimici come albumina e pre albumina, uno screening specifico svolgono un ruolo chiave nella prevenzione e nel trattamento della PEW, poiché consentono l'identificazione anticipata dei pazienti a rischio. Lo scopo del lavoro è stato, dunque, quello di valutare lo stato di malnutrizione dei pazienti in trattamento emodialitico presso il servizio di dialisi dell'IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, attraverso il MIS (Malnutrition Inflammation Score).

**Materiali e Metodi:** Dopo una revisione della letteratura, lo strumento scelto per screenare i nostri pazienti in emodialisi circa la malnutrizione è stato il MIS come proposto da Kalantar – Zadeb K. et al. nel 2001. Questo strumento è un indice che comprende 7 componenti dello Subjective Global Assessment (SGA) e altri 3 non – SGA, quali l'indice di massa corporea (BMI), l'albumina serica e la capacità ferro-legante totale (TIBC). A supporto dei due dei 7 items dello SGA, nello specifico perdita severa delle riserve di grasso e segni di atrofia muscolare, è stato utilizzato oltre all'ispezione visiva, l'hand grip strenght (HGS) misurata con dinamometro a mano. Ad ogni item veniva associato un punteggio di gravità da 0 a 3, dove lo 0 indicava "la normalità" ed il 3 "il molto grave". La somma di tutte le componenti varia da 0 (normale) a 30 (gravemente malnutrito). È stato, dapprima, formato tutto il personale infermieristico all'utilizzo del MIS e del dinamometro e poi abbiamo iniziato a somministrare la scala a tutti i pazienti in trattamento emodialitico cronico nel periodo che va da settembre a novembre 2023. La raccolta dati è avvenuta su un formato cartaceo e, in un secondo momento, su un foglio Excel.

**Risultati:** Sono stati studiati 105 pazienti (prevalenti), di cui il 61% di sesso maschile e il 39% di sesso femminile; età mediana 73 anni. Sono stati esclusi i pazienti ricoverati per un evento acuto ed i pazienti che avevano iniziato il trattamento emodialitico da meno di 3 mesi. I pazienti sono stati classificati, a seconda del punteggio, in non a rischio (MIS 0-5); a rischio di malnutrizione (MIS 6-10); malnutriti (11-30) (Kalanthar – Zadeh K. et al., 2001). Il 40% dei pazienti è risultato non a rischio, il 39% a rischio di malnutrizione ed il 21%

come malnutrito. Trai i componenti della scala, quelli maggiormente alterati, che hanno ottenuto un punteggio 3 come gravità, sono stati: la variazione del peso corporeo (PC), l'atrofia muscolare, la capacità funzionale e la transferrina. Per quanto riguarda il PC, il 20% dei pazienti aveva avuto negli ultimi 3-6 mesi una perdita del peso >10% (livello gravità massimo). Abbiamo, inoltre, correlato i 4 items alterati con il punteggio finale MIS per capire quanto possano impattare, ad esempio la riduzione del PC o l'atrofia muscolare sull'indice di malnutrizione. Del 20% dei pazienti con punteggio 3 sull'item riduzione del PC, più del 47% erano a rischio di malnutrizione, il 41% già malnutriti. La riduzione del PC correla, dunque, con la malnutrizione. Così come per l'item capacità funzionale: l'80% dei pazienti con score 3 era malnutrito, il 20% a rischio di malnutrizione. Abbiamo, infine, correlato la forza di presa della mano (HGS) con i punteggi MIS. 25 pazienti (24%) avevano un HGS alterato (<30 kg per l'uomo, <20 kg per la donna) e l'80% di questi ultimi erano malnutriti.

**Conclusioni:** Il MIS si è dimostrato uno strumento in grado di identificare i casi a rischio di malnutrizione e i malnutriti, nei quali è indicata una presa in carico che vede al centro un intervento per migliorare lo stato di nutrizione. Dopo questo screening iniziale, il nostro obiettivo sarà quello di programmare interventi educativi infermieristici, colloqui con la nutrizionista per i pazienti a rischio e nei casi più gravi introdurre integrazioni nutrizionali orali o parenterali. Il MIS verrà, dunque, ripetuto a distanza di 6 mesi dall'intervento con lo scopo di valutare, da un lato, i miglioramenti dello stato nutrizionale, dall'altro identificare nuovi casi di pazienti a rischio.

## COMPETENZE INFERMIERISTICHE

#### ID 14

##### **COMPETENZE RELAZIONALI INFERMIERISTICHE IN AREA NEFROLOGICA: UNA SCOPING REVIEW**

*Addolorata Palmisano<sup>1</sup>, Lea Godino<sup>2</sup>, Sara Morales Palomares<sup>3</sup>, Desirée Andreoli<sup>4</sup>, Serenella Savini<sup>5</sup>, Domenica Gazineo<sup>6</sup>, Mauro Parozzi<sup>7</sup>, Gaetano Ferrara<sup>8</sup>, Giuliano Anastasi<sup>9</sup>, Marco Sguanci<sup>10</sup>, Stefano Mancin<sup>11</sup>*

<sup>1</sup>UO Nefrologia e Dialisi, Ospedali Riuniti Padova Sud "Madre Teresa di Calcutta", Monselice, Padova - Italy

<sup>2</sup>Medical Genetics Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Health and Nutritional Sciences (DFSSN), University of Calabria, - Italy

<sup>4</sup>Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Perugia - Italy

<sup>5</sup>Department of Health and Social Professions, Asl Roma 4, Civitavecchia, Roma - Italy

<sup>6</sup>Governo clinico e qualità, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>7</sup>University of Milan, School of Nursing, "San Paolo" Campus, Asst Santi Paolo e Carlo, Milano - Italy

<sup>8</sup>Nephrology and Dialysis Unit, Ramazzini Hospital, Carpi - Italy

<sup>9</sup>Department of Trauma, AOU G. Martino University Hospital, Messina - Italy

<sup>10</sup>Department of Medicine and Surgery, Research Unit of Nursing Science, Università Campus Bio-Medico di Roma - Italy

<sup>11</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital Rozzano, Milano - Italy

**Introduzione:** La malattia renale cronica (MRC) condiziona in modo significativo il benessere psicosociale degli assistiti. In questo contesto, il ruolo delle competenze relazionali infermieristiche assume un ruolo fondamentale al fine di creare legami empatici con gli assistiti e di migliorare il benessere e l'aderenza terapeutica. Scopi di questa



scoping review (SR) erano identificare e definire le competenze relazionali degli infermieri di area nefrologica.

**Materiali e metodi:** Questa SR ha utilizzato il framework di Arksey e O'Malley, incorporando la metodologia JBI, in accordo con le Linee Guida PRISMA-ScR. È stata condotta una ricerca sistematica nei database scientifici di: Cochrane Central Register of Controlled Trial, PubMed (Medline), CINAHL, Embase, Scopus, Web of Science e ASSIA, includendo anche record di letteratura grigia. La valutazione della qualità e del rischio di bias è stata affrontata in accordo con il framework proposto dalla JBI. È stata inoltre condotta una consultazione di stakeholder al fine di definire un quadro standardizzato di competenze relazionali sulla base dei risultati ottenuti.

**Risultati:** A fronte di 6,274 articoli inizialmente selezionati, nove studi sono stati inclusi in questa SR. Sono state identificate tre principali aree cliniche in cui sono emerse competenze relazionali eterogenee: emodialisi, contesti territoriali-domiciliari e cure palliative renali. A seguito di una successiva consultazione di stakeholder facenti parte dei diversi gruppi della Società Infermieri di Area Nefrologica (SIAN) sono stati identificati sei domini di "competenze specialistiche relazionali": Cura relazionale, Cura umanistica, Cura e conforto, Comunicazione e ascolto, Processi di fine vita e Competenze relazionali generali, ognuna con un pool di competenze relazionali standardizzate.

**Conclusioni:** Le competenze relazionali rivestono un importante aspetto dell'assistenza infermieristica in area nefrologica, non solo favorendo lo sviluppo di una relazione terapeutica infermiere-assistito, ma favorendo una migliore self-care, compliance e benessere psicosociale nel continuum temporale della MRC.

## DIALISI PERITONEALE

### ID 18

#### IL RE-TRAINING IN DIALISI PERITONEALE, L'ESPERIENZA DI BRESCIA

*Carla Bussi, Chiara Sandrini*

Istituto/Ente Di Appartenenza: Asst Spedali Civili Di Brescia - Italy

**Introduzione:** Il re-training è un percorso di educazione continua di cui necessitano i pazienti cronici in dialisi peritoneale al fine di mantenere una compliance soddisfacente e una buona gestione della metodica.

**Materiali e metodi:** Il re-training viene eseguito al paziente o al caregiver a distanza di sei mesi dall'inizio della dialisi e viene ripetuto una volta all'anno o in occasione di episodi di peritonite, attraverso un colloquio nel quale vengono valutate la conoscenza teorica e la pratica. La teoria viene valutata tramite la somministrazione di un questionario a risposta multipla; la teoria viene valutata tramite la somministrazione di un questionario a risposta multipla; la pratica, come il montaggio e stacco della dialisi, il lavaggio delle mani o della medicazione dell'exit site, vengono osservate durante l'esecuzione seguendo una check-list. Verbalmente vengono inoltre valutate la modalità di esecuzione della doccia, la conoscenza delle norme igieniche e le principali complicanze della dialisi peritoneale.

**Risultati:** Nel 2023 i pazienti in carico sono stati 120; di questi, 77 hanno partecipato al re-training dal 1/1/2023 al 31/12/2023. Il 73% dei partecipanti ha risposto correttamente a tutte le risposte teoriche (argomenti delle domande: attività fisica, dieta, terapia, infezioni, conoscenza generale sulla metodica). Il 90,4% ha eseguito le manovre pratiche in modo corretto.

**Conclusioni:** Ripetute sessioni di re-training, effettuate dopo l'inizio della Dialisi Peritoneale, possono ridurre l'incidenza di infezioni correlate e migliorare gli outcome clinici quali la qualità di vita, la percentuale di ricoveri ospedalieri e la sopravvivenza del paziente. Nell'anno 2023 solo l'8,3% del totale dei pazienti in carico ha avuto un episodio di infezione dell'exit-site e il 14% ha avuto una peritonite.

### ID 19

#### L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA, LA RELAZIONE DI CURA E IL VISSUTO DEI PAZIENTI IN DIALISI PERITONEALE: STUDIO QUALITATIVO

*Domenico Distaso*

Infermiere presso la Medicina Generale dell'Ospedale "Santa Maria degli Angeli" di Pordenone (PN) ASFO (Azienda Sanitaria Friuli Occidentale) - Italy

**Introduzione:** Studi recenti hanno dimostrato la validità della dialisi peritoneale rispetto all'emodialisi. Nonostante questo, solo il 10% delle persone che eseguono un trattamento dialitico sostitutivo ha scelto la dialisi peritoneale come terapia. Le testimonianze mostrano come un rapporto confidenziale e di stima reciproca tra professionista e paziente sia molto importante nelle diverse fasi di una malattia cronica.

**Materiali e metodi:** Studio qualitativo descrittivo che coinvolge i 22 pazienti presi in carico dall'ambulatorio della dialisi peritoneale dell'Ospedale di Pordenone, ASFO Pordenone. Per la raccolta dati un'intervista è stata redatta ad hoc per la ricerca, con lo scopo di fare emergere le motivazioni che hanno portato il paziente a scegliere questo tipo di dialisi e la soddisfazione riguardo al servizio di monitoraggio e supporto a distanza dei pazienti in dialisi peritoneale. Le interviste sono state audioregistrate e analizzate separatamente da due ricercatori, secondo il metodo Giorgi. I pazienti hanno prestato il loro consenso all'intervista. Le interviste sono state effettuate tra il 20 settembre e il 7 ottobre.

**Risultati:** Hanno scelto di partecipare allo studio 17 persone. Di queste, 16 eseguono APD e 1 esegue CAPD. L'età media dei pazienti è di 61 anni (range 27-83). Eseguono il trattamento di dialisi peritoneale in un range che varia da circa 1 mese a oltre 3 anni. La motivazione comune che ha spinto i pazienti a scegliere questo trattamento di dialisi è la possibilità di mantenere la propria autonomia. La totalità dei pazienti intervistati è soddisfatta del servizio e dell'assistenza medica e infermieristica dell'ambulatorio di dialisi peritoneale.

**Conclusioni:** Dall'analisi dei risultati è emerso come la scelta del trattamento sia dettata principalmente dal desiderio di non perdere la propria autonomia. Il rapporto amicale e di confronto continuo e i servizi offerti dal personale sono più che soddisfacenti e permettono al paziente di sentirsi più sicuro. La maggior parte dei pazienti sarebbe interessata a un ampliamento del servizio mediante l'introduzione del servizio infermieristico domiciliare specifico per i pazienti che eseguono un trattamento di dialisi peritoneale e/o all'introduzione di nuove tecnologie al fine di rendere ancora più completa l'assistenza infermieristica.

## PROTOCOLLI MEDICAZIONE

### ID 3

#### PROTOCOLLO INTEGRATO PER LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO DELLE ULCERE CUTANEE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

*Stefano Mancin<sup>1,3</sup>, Maruska Bedin<sup>1</sup>, Elena Alterchi<sup>1</sup>, Gaetano Di Lucca<sup>1</sup>, Diego Lopane<sup>2,3</sup>, Marco Sguanci<sup>2</sup>, Beatrice Mazzoleni<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano - Italy

<sup>2</sup>Department of Medicine and Surgery, Research Unit of Nursing Science, Università Campus Bio-Medico di Roma - Italy

<sup>3</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano - Italy

**Introduzione:** La Malattia Renale Cronica (MRC) rappresenta un crescente problema di salute globale, caratterizzato da diverse complicanze a breve e a lungo termine, le quali impattano significativamente sulla qualità della vita dei pazienti. Tra le molteplici manifestazioni cliniche, le ulcere cutanee emergono come



una problematica di notevole rilevanza. Questo studio mira a sviluppare un protocollo di gestione delle ulcere cutanee in un centro dialisi ospedaliero, basato su una stretta collaborazione multidisciplinare, su una formazione specialistica continua e sulla figura dell'infermiere specialista in wound care al centro del progetto.

**Materiali e metodi:** Il protocollo è stato sviluppato sistematicamente, integrando la formazione specializzata del team multidisciplinare e ponendo enfasi sull'approccio olistico. La sua efficacia è stata valutata attraverso indicatori chiave, compresi tassi di guarigione e soddisfazione del paziente, sulla base di un precedente studio retrospettivo condotto tra il 2015 e il 2019.

**Risultati:** L'implementazione del protocollo ha migliorato significativamente i tassi di guarigione, ridotto le complicanze e aumentato la soddisfazione del paziente. La formazione specialistica ha potenziato il team, consentendo risposte più efficaci alle esigenze dei pazienti.

**Conclusioni:** Questo studio evidenzia l'efficacia di un approccio multidisciplinare nel gestire le ulcere legate alla MRC nei pazienti in emodialisi. Il protocollo, con un'enfasi sulla formazione specialistica, migliora i risultati clinici, sottolineando l'importanza della prevenzione, dell'educazione del paziente e dell'identificazione tempestiva delle ferite per ottimizzare la cura e l'esperienza del paziente.

#### ID 11

#### CASE REPORT: TRATTAMENTO MIRATO SU INFEZIONE EXIT-SITE DA *SERRATIA MARCESCENS* CON POLIGUANIDE E MEDICAZIONE AVANZATA ALL'ARGENTO

*Silvia Cappelletti*

Asst Lariana, Como - Italy

**Introduzione:** Le infezioni dell'exit-site di CVC in pazienti sottoposti a emodialisi sono problematiche, con la crescente resistenza di patogeni come *Serratia marcescens*. Studi recenti hanno evidenziato l'importanza di strategie di medicazione mirate. Ammar et al. (2019) hanno analizzato l'impatto della rimozione precoce delle medicazioni in ambiente oncologico, mentre Gilardi et al. (2020) hanno esplorato l'efficacia delle medicazioni a rilascio di clorexidina nel controllo della colonizzazione batterica.

**Materiali e metodi:** Abbiamo adottato un trattamento locale per un'infezione dell'exit-site di CVC in una donna diabetica, impiegando Prontosan soluzione e Wound Gel X, seguiti da medicazioni a base di argento. Questo approccio si ispira ai risultati di studi come quelli di Gilardi et al. (2020) e Silveira et al. (2019), che hanno valutato diverse medicazioni per prevenire infezioni correlate al catetere. In particolare, le medicazioni a base di argento sono state scelte per la loro comprovata efficacia antimicrobica.

**Risultati:** Il trattamento ha mostrato un miglioramento significativo nelle condizioni dell'exit-site, con riduzione delle secrezioni e dei segni di infiammazione. Questi risultati supportano le scoperte di studi come quello di Rahman Khan et al. (2023) e Salem et al. (2021), che hanno identificato il diabete come fattore di rischio per infezioni correlate al catetere. Inoltre, Shrivastava e Gupta (2020) hanno evidenziato una significativa associazione tra il diabete e l'incidenza di infezioni da CVC.

**Conclusioni:** Il trattamento mirato con poliguanide e medicazioni a base di argento si è dimostrato efficace nel gestire l'infezione dell'exit-site in una paziente diabetica, in assenza di sintomi sistemici. Questo caso sottolinea l'importanza di terapie personalizzate nel trattamento delle infezioni da CVC, in particolare in pazienti con comorbidità come il diabete. I risultati suggeriscono che l'approccio terapeutico adottato può essere particolarmente utile in contesti clinici dove la resistenza agli antibiotici e le comorbidità del paziente giocano un ruolo cruciale.

## TRAPIANTO

#### ID 02

#### QUALITÀ DI VITA E BENESSERE PSICOSOCIALE DEL DONATORE DI RENE: UNA SCOPING REVIEW

*Stefano Mancin*<sup>1,3</sup>, *Giada De Colle*<sup>1</sup>, *Elena Alterchi*<sup>1</sup>, *Diego Lopane*<sup>1,3</sup>, *Alessandra Dacomì*<sup>1,3</sup>, *Daniela Cattani*<sup>1,3</sup>, *Chiara Coldani*<sup>1,3</sup>, *Giuseppina Tomaiuolo*<sup>1,3</sup>, *Francesco Reggiani*<sup>1,3</sup>, *Marta Calatroni*<sup>1,3</sup>, *Giuliano Anastasi*<sup>2</sup>, *Camilla Crippa*<sup>1</sup>, *Beatrice Mazzoleni*<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano - Italy

<sup>2</sup>Department of Trauma, AOU G. Martino University Hospital, Messina - Italy

<sup>3</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano - Italy

**Introduzione:** La Malattia Renale Cronica (MRC) è una condizione progressiva che colpisce circa il 10-15% della popolazione generale. Sebbene il trapianto renale rappresenti l'opzione terapeutica più efficace, attualmente i trapianti da donatori viventi sono significativamente meno frequenti rispetto a quelli da donatori deceduti. Questo studio mira ad analizzare gli impatti sulla qualità della vita (QoL) e gli aspetti psicosociali dei donatori di rene viventi.

**Materiali e metodi:** È stata condotta una scoping review, secondo il framework proposto da Arksey e O'Malley. La metodologia JBI è stata integrata nella conduzione dello studio e per la valutazione della qualità e del rischio di bias degli studi inclusi.

**Risultati:** Sono stati analizzati 5.014 record provenienti nelle banche dati di: Cochrane Library, PubMed, CINAHL ed Embase, includendo un articolo da fonti di letteratura grigia; di questi, dieci sono stati inclusi nella presente revisione. Dagli studi selezionati, emerge che la QoL tra i donatori viventi di rene potrebbe subire un impatto negativo dopo l'intervento chirurgico, mostrando una riduzione nei punteggi legati alla funzione fisica e alla salute generale; tuttavia, alcuni studi indicano punteggi più elevati per i donatori. Il dolore cronico è stato osservato nel 5,7% dei donatori, principalmente localizzato nella regione lombare. Ansia e depressione sono emerse in percentuali variabili, comprese tra il 16% e il 43,4%. Tuttavia, è confortante osservare che, dopo un anno dalla donazione, i donatori tendono a riportare una crescita dei punteggi sia fisici che mentali, suggerendo una graduale risoluzione delle preoccupazioni iniziali e un ritorno alla normalità.

**Conclusioni:** L'intervento chirurgico può influenzare la QoL tra i donatori viventi di reni, con un'enfasi specifica sulla fatica fisica. Fattori come l'età, l'origine e il livello di istruzione possono influenzare la percezione della qualità della vita. Promuovere una consapevolezza e un'informazione maggiori riguardo alla donazione di reni viventi è essenziale.

## CASE REPORT

#### ID 01

#### ALLESTIMENTO DI FISTOLA ARTEROVENOSA ENDOVASCOLARE PER EMODIALISI: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO E GESTIONE INFERMIERISTICA

*Grazia Caradonna*<sup>1</sup>, *Anna Nocero*<sup>1</sup>, *Romina De Martino*<sup>1</sup>, *Serena De Candia*<sup>1</sup>, *Maria Antonia Vannella*<sup>1</sup>, *Marco Taurisano*<sup>2</sup>, *Filomena D'Elia*<sup>2</sup>, *Alessandro Mascolo*<sup>1</sup>, *Francesco Paganelli*<sup>1</sup>, *Vincenzo Giancaspro*

<sup>1</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi P.O. Molfetta (BA) - Italy

<sup>2</sup>UOC Nefrologia e Dialisi P.O. Bari Sud, ASL BA, Bari - Italy

**Introduzione:** Gli uremici cronici in emodialisi (HD) necessitano di un adeguato accesso vascolare per uno svolgimento efficiente del trattamento depurativo. La fistola arterovenosa (FAV) è attualmente considerata il "gold standard". Infatti l'accesso arterovenoso



ottenuto anastomizzando un'arteria e una vena nativa per creare una fistola arterovenosa (FAV) è la scelta preferita nel lungo termine poiché associata a un miglior tasso di pervietà a lungo termine e a un minor numero di complicanze (infezioni e trombosi) rispetto al catetere venoso centrale (CVC) o a una protesi vascolare. Le FAV vengono confezionate con tecnica "open surgery" principalmente sfruttando il patrimonio vascolare dell'avambraccio, suddividendosi, a seconda della localizzazione dell'anastomosi, in distali, middle arm e prossimali. Oggi insieme al confezionamento tradizionale della FAV, si sta facendo spazio l'approccio chirurgico per via endovascolare, basato, cioè, su due sistemi innovativi di cateterismo endovascolare: il sistema WavelinQ™ 4F EndoFAV (DB-Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) e il sistema Ellipsys® (Avenu Medical, San Juan Capistrano, CA, USA).

Riportiamo il caso di un paziente sottoposto a intervento di endoFAV con sistema Ellipsys che è un dispositivo di resistenza termica che consente l'anastomosi arterovenosa dell'arteria radiale prossimale e della vena perforante. L'approccio percutaneo (endoFAV) permette di raggiungere il confezionamento dell'anastomosi evitando l'open surgery.

**Metodologia:** Per l'allestimento dell'endoFAV mediante sistema Ellipsys, si eseguiva preliminarmente, previo posizionamento di laccio emostatico, lo studio morfologico e funzionale mediante Eco-colorDoppler dei vasi nativi dell'avambraccio sinistro del paziente, mediante sonda lineare 7.5 mHz, al fine di verificare i criteri di inclusione alla procedura endovascolare (Tab. 1). Il materiale necessario per l'esecuzione della endoFAV: Ago introduttore 21 G × 7 cm, Filo Guida per accesso introduttore, Introduttore valvolato 6 Fr, Filo guida nitinol 0,014, Catetere Ellipsys, Power Controller (energia elettromagnetica, termo coagulazione), Balloon semi-compiante 5 mm × 20 mm, Indeflator.

**Risultati - Caso Clinico:** Il paziente maschio di 61 anni con End Stage Renal Disease (ESRD), eseguiva un primo allestimento di FAV Latero-Terminale Distale Avambraccio Destro con failure precoce. Pertanto il paziente veniva avviato a trattamento emodialitico con ritmo tri-settimanale mediante Catetere Venoso Centrale (CVC) definitivo con accesso in Vena Giugulare Interna destra. Al fine di migliorare l'efficienza dialitica e la qualità di vita del paziente veniva proposto nuovo confezionamento di FAV, ma alla valutazione EcoColorDoppler si riscontrava assenza di patrimonio venoso valido per eseguire FAV distale o midarm; a destra assenza di cefalica del braccio. Si proponeva pertanto endoFAV mediante sistema Ellipsys®. Circa dopo 1 mese dall'intervento si riscontrava Portata: 613 mL/min, diam. v. basilica 0,63 cm e v. cefalica 0,57 cm, indice di resistenza 0,45. La venipuntura è avvenuta sotto guida ecografica prima da parte di un unico operatore infermieristico e successivamente da parte degli altri operatori con la supervisione dello stesso, in modo da ottenere addestramento dell'intero Team. Il CVC definitivo è stato quindi rimosso.

**Conclusioni:** EndoFAV può essere una opzione in pazienti che rispondono a precisi criteri ecografici in caso di insuccesso di FAV distale. Tale procedura ha permesso: di minimizzare il trauma vascolare

legato alla "Chirurgia Open" (iperplasia neo-intimale con conseguente stenosi venosa); di ottenere un ottimo risultato estetico, per l'assenza di cicatrici chirurgiche (importante soprattutto in pazienti giovani); di ridurre rischi infettivi rispetto al CVC giugulare tunnelizzato e complicanze cardiovascolari legati a FAV prossimali spesso ad alta portata. L'endoFAV rappresenta in casi selezionati una valida opzione terapeutica e va gestita da un team infermieristico dedicato con il supporto ecografico per garantire una venipuntura ottimale e una conseguente adeguata Performance Dialitica.

## MISCELLANEA

### ID 12

#### PROMUOVIAMO LA SALUTE: LA NEFROLOGIA DELL'OSPEDALE DELL'ANGELO INCONTRA LA CITTADINANZA

Giovanna Dainese<sup>1</sup>, Paolo Fondacci<sup>1</sup>, Dario Lunetta<sup>1</sup>, **Manola Manente<sup>1</sup>**, Giulia Orban<sup>1</sup>, Claudia Vivian<sup>1</sup>, Alessandra De Marchi<sup>1,2</sup>, Mauro Dugo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ASL 3 Serenissima U.O.S. Emodialisi O.C. dell'Angelo Mestre (VE) - Italy

<sup>2</sup>Coordinatrice U.O.S. Emodialisi O.C. dell'Angelo Mestre (VE) - Italy

<sup>3</sup>Direttore U.O.S. Emodialisi O.C. dell'Angelo Mestre (VE) - Italy

**Introduzione:** Per ottenere una sanità sostenibile e di qualità è necessario investire nella prevenzione promuovendo l'alfabetizzazione sanitaria, facilitando stili di vita sani e avvicinando i servizi alla cittadinanza.

In occasione della Giornata del rene, il nostro Servizio promuove l'iniziativa Porte aperte in nefrologia, rivolta al cittadino. Dalla rilevazione dei dati, è emersa una minore adesione nel 2023 rispetto al 2019. Per il 2024 il nostro obiettivo è quello invertire la tendenza.

#### Materiali e metodi:

- Coinvolgimento di associazioni di volontariato.
- Realizzazione di un video promozionale.
- Distribuzione e pubblicazione degli inviti sui social media e nei punti di maggiore afflusso.
- Organizzazione di "Porte aperte in Nefrologia" che prevede misurazione dei parametri vitali, esame delle urine, valutazione di peso, altezza e Body Mass Index (BMI) e colloqui con infermieri e nefrologi.

**Risultati:** Nel 2023 abbiamo avuto una riduzione della partecipazione del 35% rispetto al 2019. Nel 2024 auspichiamo un aumento di almeno il 30% rispetto al 2019.

**Conclusioni:** Chi soffre di un disturbo renale spesso tende a sottovalutarlo, con il rischio di sviluppare un'insufficienza renale e le patologie correlate. Quindi è necessario educare la cittadinanza sull'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce.

La prevenzione non si fa con un esame in più, ma sensibilizzando la popolazione a una partecipazione attiva nella gestione della propria salute.

## Selected proceedings

Percorsi diagnostico-terapeutici condivisi nel territorio sardo  
in nefrologia e dialisi  
Oristano, 29-30 Novembre-1 Dicembre 2023

## NOVITÀ TECNOLOGICHE DEI MONITOR PER EMODIALISI

*Francesco Carta<sup>1</sup>, Anna Mudoni<sup>2</sup>, Francesco Logias<sup>3</sup>*<sup>1</sup>ASSL Ospedale S Francesco U.O. di Nefrologia e Dialisi Nuoro, Nuoro - Italia<sup>2</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia<sup>3</sup>ASL Ogliastra, Lanusei (OG) - Italia

Descriviamo le principali funzioni di alcuni monitor utilizzati nell'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale San Francesco di Nuoro con un approccio tecnico-scientifico e pratico.

È utile fare un cenno di storia. Il termine "dialisi" è stato introdotto nel 1854 dal chimico Thomas Graham per descrivere il fenomeno del movimento di vari soluti attraverso una membrana semipermeabile grazie alla pressione osmotica.

Nel 1924 questo processo artificiale di rimozione di scorie e liquidi in eccesso fu utilizzato sull'uomo, ma solo negli anni '40 del secolo scorso sono state registrate importanti innovazioni con risvolti sul miglioramento dell'aspettativa di vita dei pazienti emodializzati.

Infatti, il vivace confronto tra scienza medica e tecnologia si è evoluto nel tempo e ha conosciuto importanti momenti di crescita nel tentativo di migliorare le soluzioni terapeutiche in risposta alle principali problematiche che insorgono durante un trattamento dialitico. In primo luogo, l'operatore sanitario che prescrive ed esegue un trattamento emodialitico deve avere come obiettivo tre parole chiave: depurare, equilibrare e correggere.

Inoltre è opportuno focalizzare le complicanze più frequenti durante la seduta emodialitica, prima fra tutte l'instabilità cardiovascolare, con sintomi più o meno transitori, tenendo conto di tutti i fattori che ostacolano la rimozione dei fluidi con conseguente stato di "sotto-dialisi". Le nuove apparecchiature offrono una risposta alle macrotematiche evidenziate attraverso molteplici funzionalità e applicazioni al fine di ridurre le complicanze cliniche.

L'applicazione Diascan del monitor Artis rileva la conduttività plasmatica durante il trattamento, con la possibilità di modificare la prescrizione di sodio. Tale funzione, connessa con Hemoscan, permette di calcolare la variazione di volume ematico e fornisce la percentuale del volume ematico in base al tempo. Il sistema HemoControl utilizza il biofeedback per modulare in tempo reale l'ultrafiltrazione in funzione delle variazioni del volume ematico riducendo l'incidenza delle ipotensioni intradialitiche. L'integrazione di sensori specifici nella macchina per emodialisi, volti alla misurazione continua e non invasiva, ha reso possibile un sostanziale miglioramento nella personalizzazione e nell'efficacia della terapia dialitica. La metodica AFB/AFBK, tecnica volta al benessere del paziente, totalmente priva di acetato, caratterizza il monitor ARTIS. È una metodica che consente la correzione dell'equilibrio acido-base nella maniera più precisa possibile e garantisce una depurazione dialitica mista convettivo-diffusiva, con eliminazione di sostanze sia a basso che a medio-alto peso molecolare.

Il monitor 6008 di Fresenius presenta importanti novità: l'introduzione di un sistema di linee a cassetta, che permette di passare con un semplice tasto funzione dalla metodica standard alla HDF pre- o

post-diluizione, nonché da un doppio ago a un ago singolo. Inoltre presenta una riduzione dei punti di contatto critici per l'igiene, la riduzione delle procedure manuali, la reinfusione online a circuito chiuso e lo svuotamento automatico del sistema ematico. Un'altra caratteristica utile è quella di verificare il volume del sangue del paziente e di selezionare la variazione oraria di temperatura corporea desiderata attraverso l'attivazione della funzione "controllo temperatura". La temperatura del dialisato viene adattata automaticamente dal BTM. In particolare, in base alla risposta termica del paziente misurata sulla linea arteriosa, il BTM modifica in modo continuo e automatico la temperatura del dialisato.

Il monitor B-BRAUN utilizza un sistema di monitoraggio denominato Dialog IQ che, attraverso due biosensori, è in grado di fornire maggiori informazioni sullo stato emodinamico del paziente.

Il biofeedback automatico Fusion, attraverso la misurazione della variazione del volume ematico relativo e l'andamento della pressione sistolica, è in grado di agire sul calo del peso del paziente, evidenziando l'indice percentuale di rischio ipotensivo in tempo reale.

Un altro monitor in dotazione alla nostra Unità Operativa è della ditta BELLCO, dotato del sensore della saturazione sulla linea di aspirazione del sangue del paziente, proprio per l'importanza che tale dato ha durante un trattamento dialitico.

In secondo luogo, il calcolo del rischio ipotensivo è reso possibile anche con Adimea, spettrofotometro di massa per la misurazione della rimozione di urea. In particolare, lo spettrofotometro di massa a ultravioletti garantisce in tempo reale e senza soluzione di continuità la misura diretta nel liquido di dialisi della rimozione di urea.

Un ulteriore monitor utilizzato è il NIPRO con specificità proprie che lo distinguono. Presenta la funzione CTS-Clean Treatment Start, che consente di scaricare la soluzione di priming in modo pulito senza somministrarla al paziente all'avvio della seduta.

La nuova tecnologia dialitica sembra ottenere migliori efficienza e sicurezza del trattamento, percepite pienamente dai pazienti. Da un lato il lavoro infermieristico è facilitato e dall'altro richiede conoscenze ed esperienza più approfondite.

## SPECIFICITÀ DELLE MEMBRANE PER EMODIALISI

*Anna Mudoni<sup>1</sup>, Annalisa Noce<sup>2</sup>, Giulia Marrone<sup>2</sup>, Carlo Mura<sup>3</sup>, Massimo Belluardo<sup>4</sup>, Salvatore Mancuso<sup>5</sup>, Francesco Logias<sup>6</sup>*<sup>1</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia<sup>2</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Italia<sup>3</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Montevarchi (Ar) - Italia<sup>4</sup>UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia<sup>5</sup>Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia<sup>6</sup>ASL Ogliastra, Lanusei (OG) - Italia

La membrana per emodialisi interagisce con il sangue e il liquido per dialisi; al suo interno si svolgono fenomeni biofisici in grado di

rimuovere l'acqua in eccesso e le tossine uremiche del paziente con insufficienza renale.

La scelta della membrana deve tenere conto delle caratteristiche tecniche e dei materiali che ne determinano la performance nonché delle esigenze dialitiche del paziente da trattare.

La Tabella 1 raggruppa proprietà, definizioni e termini in relazione alla funzione della membrana.

In relazione alla composizione distinguiamo membrane di origine naturale come la cellulosa o il cuprofan (ormai in disuso da anni), membrane semisintetiche come i triacetati, simmetrico (CTA) e asimmetrico (ATA), e membrane sintetiche (non cellulose) come polisulfone/famiglia di polisolfoni (PS), polietere-sulfone (PES), polimetilmetacrilato (PMMA), polietilene polivinilalcol (EVAL), poliestere polimero alloy (PEPA), poliacrilonitrile (PAN), policarbonato (PC), poliamide (PA) e poliamideetersulfone (PAES).

Oggi si tende verso una classificazione delle membrane con un approccio multidimensionale: composizione e struttura (cellulosica/non cellulosica, permeabilità all'acqua, spessore della parete, distribuzione e dimensioni dei pori), modifica della superficie (idrofila/idrofoba, rugosità, carica elettrica, additivi) e performance (permeabilità, selettività, ritenzione, filtrazione interna).

Le tossine verso le quali c'è maggiore interesse sono le molecole con PM > 20-25 KDa e le tossine legate alle proteine. La tossicità uremica agisce negativamente sui vari apparati e sulle vie metaboliche. Danno cardiovascolare, aumentata suscettibilità alle infezioni e manifestazioni nutrizionali, neurologiche ed ematologiche peggiorano la qualità di vita e determinano un'elevata mortalità nel paziente in dialisi. La funzionalità renale residua può contribuire in modo significativo alla rimozione dei soluti per i quali il legame proteico limita la clearance mediante emodialisi. La rimozione efficiente di alcune molecole medio-grandi può essere associata alla riduzione della sintomatologia e al miglioramento della qualità di vita con aumento della sopravvivenza dei pazienti.

L'interazione tra sangue e membrana durante il trattamento dialitico innesca l'attivazione del complemento, delle chinine, della

coagulazione e della fibrinolisi. L'intensità di questi fenomeni di attivazione, sia plasmatica che cellulare, può essere considerata un indice di biocompatibilità membrana-dipendente. L'attivazione del complemento determina conseguenze a breve termine, reazioni allergiche, infiammazione e coagulazione, e conseguenze a lungo termine, malnutrizione, infezione ed eventi cardiovascolari avversi.

Le membrane definite a medium cut-off (MCO) offrono una permeabilità significativamente più alta delle membrane ad alto flusso (HF), sono in grado di rimuovere le tossine uremiche medio-alte ( $\beta$ 2-microglobulina, leptina, catene leggere libere  $\kappa$  e  $\lambda$ , mioglobina e altre tossine associate a infiammazione e a eventi cardiovascolari) e permettono di ampliare la depurazione anche in emodialisi massimizzando il fenomeno della retrofiltrazione. La rimozione efficiente di alcune molecole medio-grandi può essere associata alla riduzione della sintomatologia e al miglioramento della qualità di vita con un aumento della sopravvivenza dei pazienti. Il recente sviluppo di membrane a medio cut-off e HD expanded (trattamento in cui la diffusione e la convezione sono convenientemente combinate nel dializzatore a fibra cava con membrana MCO) rappresenta un passo avanti negli approcci personalizzati in emodialisi. La terapia HDx è resa possibile grazie alla combinazione di 4 principi in un unico dializzatore (maggiore permeabilità, selettività effettiva, ritenzione delle endotossine, filtrazione interna potenziata). Abbiamo a disposizione svariate terapie che permettono di spaziare dalla diffusione semplice alla convezione pura ai trattamenti misti (convettivo-diffusivi), a quelli con alto grado di filtrazione interna e a quelli adsorbitivi.

In conclusione le membrane non sono tutte uguali e non esiste una perfetta membrana dialitica in grado di rimuovere tutti i tipi di soluti uremici senza disperdere molecole utili; le membrane sono strumenti per personalizzare la dialisi al fine di migliorare la qualità di vita.

Bisogna avere chiari gli obiettivi e conoscere le varie opportunità che il mercato offre. L'interazione tra nefrologi e bioingegneri indicherà la direzione per nuove scoperte rivoluzionarie nel campo della terapia sostitutiva renale tenendo come obiettivo principale il benessere del paziente.

**TABELLA 1** - Proprietà, definizioni e termini in relazione alla funzione della membrana

Proprietà e definizione		Termini in relazione alla funzione della membrana	
Flusso (ml/min)	Clearance della $\beta$ 2MG Low flow: <20 High flow: >20	Sieving Coefficient $S = Cuf / Cp$  Cuf = concentrazione soluto nell'ultrafiltrato Cp = concentrazione soluto nel plasma	Rapporto fra concentrazione di un certo soluto nell'ultrafiltrato e quella nel plasma (0-1) $S = 1$ il 100% delle volte una molecola attraversa la membrana $S = 0$ la molecola non attraversa la membrana
Biocompatibilità (o bio-incompatibilità)	Reazioni specifiche per interazione sangue/membrana*	Cut off di peso molecolare	Quel peso molecolare dei soluti, oltre il quale i soluti avranno un SC = 0.1 (cioè non vengono più persi se non in minima quantità)
Coefficiente di trasferimento di massa (KoA)	Permeabilità della barriera di membrana fra sangue e dialisato al passaggio di soluti per diffusione	URR = urea reduction ratio Indice di adeguatezza del trattamento dialitico: concentrazione dell'urea nel plasma prima e dopo	Rapporto di riduzione: Concentrazione di un soluto a inizio dialisi meno quella di fine dialisi, diviso la concentrazione iniziale
Permeabilità idraulica (KUF) (ml/min/mmHg)	Caratteristica intrinseca che regola velocità e volume dei fluidi in grado di attraversare la membrana	Estrazione di un soluto da parte di una membrana	Concentrazione di un soluto nel sangue in ingresso al filtro meno quella nel sangue in uscita dal filtro, diviso la concentrazione in ingresso

\*Reazioni specifiche per interazione sangue/membrana

- Attivazione piastrinica
- Attivazione cascata del Complemento
- Attivazione dell'infiammazione
- Liberazione di IL



## LA MALATTIA RENALE NEL CONTESTO DELLE RETI CLINICHE INTEGRATE

*Carlo Mura<sup>1</sup>, Annalisa Noce<sup>2</sup>, Giulia Marrone<sup>2</sup>, Massimo Belluardo<sup>3</sup>, Salvatore Mancuso<sup>4</sup>, Anna Mudoni<sup>5</sup>, Francesco Logias<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Montevarchi (Ar) - Italia

<sup>2</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Italia

<sup>3</sup>UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia

<sup>4</sup>Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia

<sup>5</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia

<sup>6</sup>ASL Ogliastro, Lanusei (OG) - Italia

Nel corso degli ultimi anni sono stati emanati documenti sia da parte del Ministero della Salute che della SIN-Rene secondo i quali è necessaria una serie di azioni per contenere la progressione verso gli stadi terminali della malattia renale. Un percorso in tale direzione è cominciato vari anni fa nella zona Valdarno Aretino e ha mostrato buoni risultati. Tale progetto prevedeva una collaborazione stretta fra Ospedale e Territorio con il coinvolgimento dei MMG. Il progetto inizialmente organizzato come PDTA è stato poi ufficializzato come percorso aziendale con delibera nel 2018. Allo scopo di attuare in maniera diffusa il PDTA della malattia renale cronica e le indispensabili connessioni con la medicina del territorio è risultata poi necessaria l'organizzazione in Rete Clinica che uniformasse in tutto il territorio aziendale le modalità d'azione. L'area di applicazione è riferita alle strutture che hanno Unità Nefrodialitiche con Ambulatorio. Obiettivo di partenza è costruire una collaborazione con il Dipartimento della Medicina Generale Territoriale per condividere gli schemi operativi ormai validati dalla comunità scientifica. Indispensabile è stata giudicata l'attività di formazione rivolta ai medici di medicina generale nelle singole zone e progettata con i responsabili delle AFT.

A seguire sono state concordate le varie "competenze" fra professionisti:

- l'identificazione dei soggetti a rischio di MRC: compito generalmente affidato al MMG;
- la diagnosi della patologia nefrologica di base e l'inizio di terapie, a volte complesse ad alta specificità (p. es., le terapie immunosoppressive), atte a stabilizzare la nefropatia di base, compiti questi affidati al nefrologo;
- la gestione dei pazienti con MRC a lenta progressione e la promozione di corretti stili di vita che contribuiscono a rallentare l'evoluzione della MRC: compiti affidati prevalentemente al MMG, secondo schemi di sorveglianza e di trattamento condivisi e integrati;
- la gestione di eventi acuti sovrapposti, che possono essere riconosciuti dal MMG, ma che richiedono interventi clinici ad alta specificità, effettuati generalmente in regime di ricovero o di Day-Service nefrologico, di competenza del nefrologo;
- la sorveglianza e il trattamento dei pazienti con MRC con più rapido declino della funzione renale (fast-progressor) e con un maggiore numero di comorbidità affidati all'equipe nefrologica (medici/infermieri);
- l'educazione terapeutica volta a migliorare l'adesione farmacologica del paziente e alla dieta nefrologica, che deve estendersi all'equipe infermieristica nefrologica;
- il mantenimento in sorveglianza e presa in carico da parte dell'equipe nefrologica di una minoranza di pazienti che scelgono la non-dialysis e che quindi vengono avviati a cure di tipo palliativo.

I nefrologi dovranno uniformare, nel rispetto delle individualità legate al territorio e alle singole professionalità, l'attività degli

ambulatori di nefrologia specialmente per quanto riguarda la registrazione informatizzata delle visite, la creazione di un archivio condiviso e la condivisione di alcune parti di software con la medicina generale. Nondimeno essenziale ci pare la realizzazione di un protocollo condiviso con le UO Nutrizione Clinica, Diabetologia e Cardiologia per consolidare un affiancamento all'attività ambulatoriale nefrologica. Essenziale appare anche lo sviluppo di strutture interne all'organizzazione nefrologica che prevedano accessi autogestiti al Day-Service Malattia Renale Avanzata per il controllo periodico dei pazienti ormai prossimi alla dialisi e attività quali la preparazione dell'accesso vascolare, lo screening cardiologico, l'inserimento in lista trapianto pre-emptive per gli idonei e la scelta consapevole e condivisa del trattamento dialitico sostitutivo. Questo non porterà alla scomparsa del trattamento dialitico, ma forse eviterà il riferimento tardivo del paziente allo specialista (late referral) che sarà sempre meno "sparato in dialisi" pur avendo da anni una malattia cronica, forse migliorerà la consapevolezza dei pazienti aumentando l'aderenza alle terapie e di sicuro aiuterà i nefrologi a "regolare il traffico" degli ingressi e a programmarli fin dove possibile.

## MODELLI ORGANIZZATIVI INDISPENSABILI NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA NUTRIZIONALE NEI PAZIENTI IN PRE-DIALISI: LA DIETA IPOPROTEICA COME MEDICINALE

*Annalisa Noce<sup>1</sup>, Giulia Montalto<sup>2</sup>, Giulia Marrone<sup>1</sup>, Carlo Mura<sup>3</sup>, Massimo Belluardo<sup>4</sup>, Salvatore Mancuso<sup>5</sup>, Francesco Logias<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Italia

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Italia

<sup>3</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Montevarchi (Ar) - Italia

<sup>4</sup>UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia

<sup>5</sup>Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia

<sup>6</sup>ASL Ogliastro, Lanusei (OG) - Italia

Oggigiorno, la terapia dietetico-nutrizionale (TDN) a contenuto proteico controllato è divenuta fondamentale per la gestione clinica dei pazienti affetti da malattia renale cronica (MRC). I primi scienziati italiani che si dedicarono a tale tipologia di TDN in ambito nefrologico sono stati il Prof. Giovannetti e il Prof. Giordano, che si resero conto dei vantaggi da essa indotti nei pazienti affetti da MRC avanzata, in quanto sembrava in grado di contrastare le comorbidità ad essa correlate. La Consensus del 2018 ha messo in luce come una corretta e personalizzata TDN nei pazienti affetti da MRC sia in grado di ritardare la necessità di ricorrere alla terapia renale sostitutiva e di ridurre significativamente i costi del SSN impiegati per la sua cura e per il suo trattamento. La TDN a contenuto proteico controllato riduce la pressione intraglomerulare, vasocostringendo l'arteriola afferente e, allo stesso tempo, riduce l'attività delle cellule mesangiali, inibendo la produzione di transforming-growth-factor  $\beta$ . Tale TDN non induce di per sé malnutrizione, anzi sembrerebbe prevenire la sindrome da malnutrizione proteico-calorica in quanto corregge lo stato di intossicazione del paziente, contrasta le alterazioni metaboliche e migliora i sintomi clinici. Al fine di evitare la sindrome da malnutrizione proteico-calorica è fondamentale però che la TDN sia a contenuto proteico controllato ma allo stesso tempo normo-levemente ipercalorica. Altro aspetto di fondamentale rilevanza in corso di TDN a contenuto proteico controllato è la correzione del possibile stato di acidosi metabolica, che caratterizza i pazienti affetti da MRC, poiché tale alterazione attiva il sistema ubiquitina-proteasoma-ATP dipendente, inducendo proteolisi muscolare.

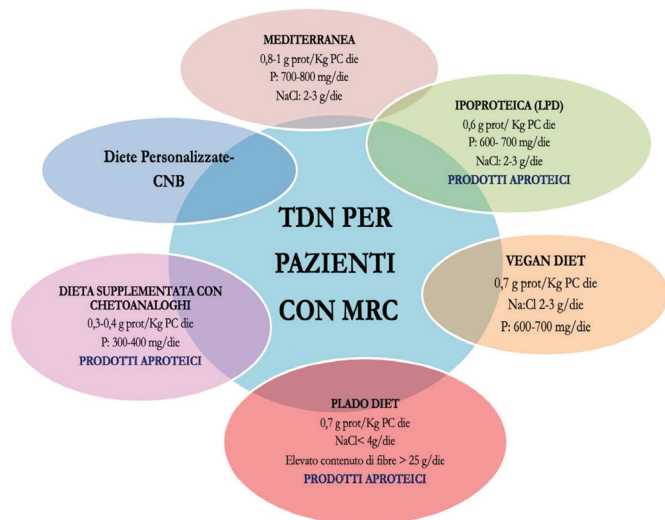
Analizzando in modo dettagliato i diversi regimi dietetico-nutrizionali che possono essere utilizzati nei pazienti affetti da MRC in base allo stadio di malattia (Fig. 1), si osserva che fino allo stadio 3a è

consigliata una TDN normoproteica (0,8 g di proteine/kg di peso corporeo/die), normo-lievemente ipercalorica e caratterizzata da un intake di sale pari a 2-3 g/die. Tale TDN rispecchia le caratteristiche della dieta Mediterranea.

A partire dallo stadio 3b si utilizza una dieta ipoproteica di cui si conoscono attualmente tre diverse opzioni: i) la LPD tradizionale (0,6 g di proteine/kg di peso corporeo/die) con prodotti aproteici; ii) la vegan diet (0,7 g di proteine/kg di peso corporeo/die) che non utilizza prodotti aproteici e che esclude dalle fonti proteiche assunte le carni rosse, le carni bianche e il tuorlo dell'uovo; iii) la PLADO diet (0,7 g di proteine/kg di peso corporeo/die) caratterizzata da almeno il 50% di proteine di origine vegetale e da un intake di fibre pari a 25/30 g/die. Tutti e tre i regimi dietetico-nutrizionali descritti sono normo-lievemente ipercalorici, ipofosforici e iposodici.

Dallo stadio 4 di MRC può essere utilizzata una dieta fortemente ipoproteica (0,3/0,4 g di proteine/kg di peso corporeo/die) supplementata con chetoanaloghi (1 cp ogni 5 kg di peso corporeo), che utilizza prodotti aproteici. I chetoanaloghi sono miscele di aminoacidi essenziali privati del gruppo aminico. Tali composti, attraverso il processo di transaminazione, formano gli aminoacidi corrispondenti, utilizzando i gruppi aminici liberi in circolo. I chetoanaloghi in commercio in Italia sono caratterizzati da un basso contenuto di triptofano, poiché il suo accumulo, come dimostrato in modelli animali, induce depressione, ansia, disturbi del sonno, compromissione della funzione cognitiva e progressione della MRC stessa. I chetoanaloghi inducono una serie di benefici nell'organismo vale a dire che contrastano l'acidosi metabolica, l'iperazotemia, la disfunzione endoteliale e l'ipercatabolismo proteico. Un innovativo regime dietetico-nutrizionale è rappresentato dalla LPD supplementata con chetoanaloghi, la cui posologia è pari a 1 cp di chetoanaloghi ogni 10 kg di peso corporeo del paziente. Tale innovativo regime dietetico-nutrizionale sembrerebbe preservare maggiormente la funzione renale residua e ridurre la disfunzione endoteliale e la produzione di tossine uremiche rispetto alla LPD tradizionale, anche se gli studi attualmente condotti sono contraddistinti da una bassa numerosità campionaria.

In conclusione, la TDN a contenuto proteico controllato, incentrata sul paziente, personalizzata e con buon rapporto costo/beneficio, rappresenta un utile strumento, da affiancare alla terapia farmacologica, nella gestione clinica del paziente affetto da MRC. La TDN sembrerebbe in grado di aumentare la longevità, di migliorare la qualità di vita e di procrastinare l'inizio della dialisi.



**FIGURA 1** - Possibili schemi nutrizionali da utilizzare nella MRC in base allo stadio della malattia.

## MODELLI ORGANIZZATIVI INDISPENSABILI NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA NUTRIZIONALE PER I PAZIENTI IN PRE-DIALISI

*Giulia Marrone<sup>1</sup>, Annalisa Noce<sup>1</sup>, Carlo Mura<sup>2</sup>, Massimo Belluardo<sup>3</sup>, Salvatore Mancuso<sup>4</sup>, Anna Mudoni<sup>5</sup>, Francesco Logias<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>UOSD di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma - Italia

<sup>2</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Montevarchi (Ar) - Italia

<sup>3</sup>UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia

<sup>4</sup>Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia

<sup>5</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia

<sup>6</sup>ASL Ogliastro, Lanusei (OG) - Italia

L'ambulatorio di Nefronutrizione è una realtà ancora poco conosciuta e messa in atto nel territorio italiano. L'ambulatorio di Nefronutrizione dovrebbe essere presente in tutti i servizi di Nefrologia e in particolare modo in quelle strutture che presentano un bacino d'utenza di pazienti in pre-dialisi.

L'ambulatorio dovrebbe essere idealmente rappresentato da una serie di specialisti, oltre ai medici nefrologi e ai nutrizionisti (dietisti o biologi nutrizionisti), tra cui il personale infermieristico, lo psicologo, il chinesiologo clinico, il chirurgo dei trapianti e così via (Fig. 2).



**FIGURA 2** - Approccio multidisciplinare in un ambulatorio di Nefronutrizione.

Addentrando maggiormente nell'organizzazione dell'ambulatorio di Nefronutrizione, esso dovrebbe prevedere un approccio combinato tra la gestione clinica e quella nutrizionale del paziente affetto da malattia renale cronica. In particolare, dovrebbero essere richiesti periodicamente esami laboratoristici ematici e urinari di routine ma anche esami che permettano di valutare la presenza di acidosi metabolica (vale a dire la bicarbonatemia venosa) oppure che ci permettano di stimare l'intake alimentare di sodio e di proteine (vale a dire attraverso la raccolta delle urine delle 24 ore, ossia tramite sodiuria delle 24 ore e azoturia delle 24 ore).

Dovrebbero inoltre essere monitorate la pressione arteriosa e le misure antropometriche (in particolare il peso corporeo e le circonferenze di vita, addome e fianchi) e dovrebbero essere condotte l'anamnesi patologica e quella alimentare. In particolare, il



counseling nutrizionale condotto in questa fase può permettere di valutare il contenuto proteico, l'apporto calorico e il contenuto di sodio e inoltre può permettere di promuovere il consumo di fibre e di alimenti di origine vegetale, offrendo le giuste indicazioni non solo sui metodi di cottura ma anche sulle tipologie di alimenti da consumare.

Ulteriore valutazione che dovrebbe essere condotta nell'ambito della visita Nefronutrizionale è la bioimpedenziometria (BIA). Tale esame permette una stima della composizione corporea, in particolare della massa grassa, della massa magra, dell'acqua corporea totale, della sua distribuzione intra- ed extra-cellulare e dell'angolo di fase. Ulteriore indagine da condurre per la valutazione della componente muscolare dovrebbe essere l'esame ultrasonografico del muscolo quadricipite femorale. Infatti, lo spessore di tale muscolo sembrerebbe un buon indicatore nel management e nella prevenzione della sarcopenia uremica.

Nell'ambito della visita dovrebbero anche essere somministrati dei questionari per la valutazione della qualità di vita e delle abitudini alimentari (quali lo short form-36, SF-36, e il PREvención con Dieta MEDiterránea, PREDIMED).

Come valutazione finale dovrebbero essere condotti dei test funzionali, finalizzati a valutare il grado di performance fisica del paziente, che sappiamo essere strettamente correlato con l'evoluzione della malattia renale cronica.

I test funzionali dovrebbero soddisfare dei criteri relativi alla qualità delle misurazioni, tra i quali l'affidabilità, ossia la riproducibilità dei valori in prove ripetute sullo stesso individuo, la validità, ossia il risultato del test deve avere parametri di riferimento, la validità predittiva di un esito connesso a una prestazione o alla salute, la fattibilità e la sicurezza per la persona e lo svolgimento in assenza di controindicazioni sanitarie (patologie acute o instabili, ecc.).

I test di performance fisica sono considerati un indicatore fondamentale nella valutazione dello stato di salute e rappresentano un predittore della longevità, come evidenziato anche da studi scientifici. Per tale motivo, l'attività fisica quotidiana, somministrata da personale esperto sulla base delle capacità dei pazienti, è di fondamentale importanza per il mantenimento dello stato di salute.

Pertanto, dati di letteratura evidenziano che il paziente affetto da malattia renale cronica dovrebbe essere gestito con un approccio olistico, infatti la sinergia tra le varie figure professionali permette di ottenere il massimo risultato in termini di management clinico e di miglioramento della qualità di vita del paziente.

## NOVITÀ FARMACOLOGICHE DELL'IPERKALIEMIA

*Maria Rosa Caruso<sup>1</sup>, Paolo Betti<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Nefrologia e Dialisi, ASST Valle Olona (VA) - Italia

### Introduzione e fisiopatologia

L'iperkaliemia è definita come una concentrazione di potassio >5,5 mEq/L. Il potassio è uno ione distribuito per il 98% a livello intracellulare, per via dell'effetto della pompa Na-K-ATPasica, ed è responsabile del potenziale a riposo della membrana cellulare.

Il potassio è ingerito con la dieta ed è escreto principalmente tramite l'urina. La sua omeostasi è sotto controllo sia ormonale, tramite l'aldosterone, che tramite meccanismi regolatori diretti. La ridotta funzione renale o l'uso di farmaci che interferiscono con la sua regolazione ormonale sono le principali cause di iperkaliemia.

I pazienti nefropatici frequentemente presentano inoltre comorbidità che rendono indicato l'uso di farmaci attivi sull'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAASI) e ciò li espone particolarmente al rischio di iperkaliemia.

I RAASI sono farmaci di prima linea per il trattamento dello scompenso cardiaco e per il controllo delle nefropatie proteinuriche. I pazienti affetti da IRC trattati con questi farmaci sono esposti a un aumentato rischio di sviluppare iperkaliemia e conseguentemente alla sospensione del trattamento, con aumentato rischio di peggioramento delle comorbidità e della mortalità.

### Trattamento dell'iperkaliemia cronica

I trattamenti dell'iperkaliemia consistono in restrizione dietetica di potassio (che è contenuto però in molti cibi "salutari"), uso di bicarbonato di sodio per correggere l'acidosi, uso di diuretici potassio-disperdenti, riduzione della dose/sospensione dei RAASI e uso di resine a scambio ionico che legano il potassio lungo il tratto gastro-intestinale.

### Resine a scambio ionico di vecchia generazione

Il polistirene sulfonato di sodio (SPS) e il polistirene sulfonato di calcio sono resine a scambio cationico ampiamente disponibili e dal basso costo, che rimuovono il potassio attraverso il tratto gastrointestinale. Sono in uso dagli anni '60 e sono attualmente approvati per il trattamento dell'iperpotassiemia. Tendono a causare costipazione e disturbi gastrointestinali e sono controindicati in caso di patologia intestinale ostruttiva. Nella vastissima esperienza con il loro utilizzo, sono stati segnalati casi di ischemia gastrointestinale, con casi anche fatali di perforazione intestinale. La maggior parte dei casi è stata riportata dopo somministrazione concomitante di soluzioni di SPS e sorbitolo, che attualmente non sono più in commercio.

Sul rischio di eventi avversi gastrointestinali delle formulazioni di SPS e CPS senza sorbitolo sono stati pubblicati diversi studi: alcuni hanno evidenziato un aumentato tasso di eventi avversi gastrointestinali nella popolazione trattata, mentre altri non hanno confermato tale osservazione.

Mancano studi non tanto sull'efficacia dei farmaci nel ridurre la potassiemia, quanto sulla capacità di mantenere a lungo termine i pazienti in trattamento ottimale con RAASI e sull'eventuale capacità di ridurre la mortalità o altri hard outcome. Tali studi non erano infatti richiesti per l'approvazione e, dal momento che il brevetto è scaduto, non c'è particolare interesse a condurlo.

### Resine a scambio ionico di nuova generazione

La richiesta di nuovi farmaci con migliori tollerabilità e palatabilità (e quindi compliance) ha condotto l'industria a sviluppare due nuove resine per il trattamento dell'iperpotassiemia: Patiromer e Sodio Zirconio Ciclosilicato (SZC).

Patiromer agisce principalmente a livello del colon e utilizza il calcio come ione di scambio. È stato studiato sui pazienti affetti da insufficienza renale cronica o scompenso cardiaco e non sui pazienti dializzati. I principali studi randomizzati hanno dimostrato la sua efficacia nel controllare l'iperkaliemia e la capacità di mantenere una terapia con RAASI a dose elevata nella maggioranza dei pazienti.

SZC agisce lungo tutto il tratto gastrointestinale e lega potassio in scambio di cationi idrogeno e sodio. È stato studiato anche in pazienti sottoposti a emodialisi e gli studi nel complesso hanno dimostrato le sue efficacia e tollerabilità oltre, anche qui, al mantenimento di RAASI a elevato dosaggio. Per quanto riguarda i pazienti in dialisi è stato dimostrato un migliore controllo della kaliemia interdialitica.

Una recente metanalisi degli studi complessivamente pubblicati con queste due nuove resine ha dimostrato che il loro uso nei pazienti con scompenso cardiaco a rischio di iperkaliemia ha permesso l'ottimizzazione della terapia in un maggior numero di pazienti e ridotto gli episodi di iperkaliemia (Tab. 2).

**TABELLA 2** - Confronto RCP/PT delle resine a scambio ionico

	<b>SPS</b>	<b>Patiromer</b>	<b>SZC</b>
Indicazioni	Trattamento dell'iperpotassiemia	È indicato per il trattamento dell'iperkaliemia negli adulti	È indicato per il trattamento dell'iperkaliemia negli adulti
Interazioni	Somministrare almeno 3 ore prima dell'assunzione di altri medicinali orali o 3 ore dopo	Deve essere somministrato ad almeno 3 ore di distanza da altri medicinali orali	2 ore prima dei farmaci orali con biodisponibilità gastrica pH-dipendente o 2 ore dopo. Indipendentemente dagli altri farmaci
Posologia	15 g (un misurino dosatore) da una a quattro volte al giorno	8,4 g, fino a una dose massima di 25,2 g al giorno	Correzione: 10 g × 3 volte die (24-48 h) Mantenimento: da 5 grammi a giorni alterni fino a 10 tutti i giorni
Controindicazioni	Ipersensibilità Patologia intestinale ostruttiva	Ipersensibilità	Ipersensibilità
Avvertenze	Se si presenta una costipazione clinicamente significativa, si deve interrompere il trattamento fino a quando non si ripristina una normale motilità intestinale. Non si devono usare lassativi contenenti magnesio o sorbitolo	Negli studi clinici non erano inclusi pazienti con anamnesi di occlusione intestinale, intervento GI di chirurgia maggiore e patologie GI severe. Per i pazienti con patologie GI severe correnti o pregresse si devono valutare con attenzione i benefici e i rischi della somministrazione di Patiromer prima e nel corso del trattamento	Il SZC può essere opaco ai raggi X. Il rischio di perforazione intestinale è al momento sconosciuto. Dal momento che la perforazione intestinale è stata segnalata con leganti del potassio incluso SZC, deve essere prestata particolare attenzione ai segni e ai sintomi correlati alla perforazione intestinale
Prescrizione	Classe A (RNRL, Centri ospedalieri o specialisti in medicina interna, nefrologia e cardiologia) (CPS: classe A RR)	Piano terapeutico (validità 6 mesi), Centri ospedalieri o specialisti nefrologi, cardiologi o internisti, per pazienti con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• iperkaliemia persistente (&gt;5,5 mEq/L) e</li> <li>• ridotta risposta o controindicazione alle resine</li> </ul> <p>Per i pazienti in tp con RAASI e</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC st &gt;= IIIb o</li> <li>• FEVs &lt; 40%</li> </ul> <p>Per i pazienti non in terapia con RAASI e</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRC stadio IV-V</li> <li>• IRC in dialisi (solo SZC)</li> </ul>	

#### MODELLI ORGANIZZATIVI INDISPENSABILI NELLA GESTIONE DEL PRURITO NEL PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA RENALE CRONICA

*Annalisa Noce<sup>1</sup>, Giulia Montalto<sup>2</sup>, Giulia Marrone<sup>3</sup>, Carlo Mura<sup>3</sup>, Massimo Belluardo<sup>4</sup>, Salvatore Mancuso<sup>5</sup>, Anna Mudoni<sup>6</sup>, Francesco Logias<sup>7</sup>*

<sup>1</sup>UOSD di Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma - Italia

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata - Italia

<sup>3</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Monteverchi (Ar) - Italia

<sup>4</sup>UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia

<sup>5</sup>Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia

<sup>6</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia

<sup>7</sup>ASL Ogliastra, Lanusei (OG) - Italia

Il prurito uremico viene considerato in ambito nefrologico come un sintomo comune e debilitante che colpisce il paziente affetto da malattia renale cronica (MRC) sia in terapia conservativa che in terapia sostitutiva. Sebbene le cause legate al prurito sistemico siano ormai ben definite, quelle associate al prurito uremico, invece, risultano di più complessa origine. Infatti, i fattori di rischio ad esso legati

sono innumerevoli, quali alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, comorbidità, età anagrafica e sesso, nonché l'età dialitica. Secondo un report del 2022 si stima che il 25-62% dei pazienti in dialisi peritoneale sia affetto da prurito uremico. Tale percentuale sale considerevolmente negli emodializzati ed è compresa tra il 38% e l'84%. Tra le cause del prurito uremico (Fig. 3), la disregolazione immunitaria gioca un ruolo chiave nella sua fisiopatologia. A tal proposito, rispetto ai pazienti non pruriginosi, quelli con prurito correlato alla MRC mostrano livelli più elevati di proteina C-reattiva e di vari mediatori dell'infiammazione (quali istamina, IL-2 e IL-6). Inoltre, i livelli sierici di IL-31 sembrerebbero essere direttamente correlati all'intensità del prurito uremico nei pazienti in dialisi. L'accumulo dei tossici uremici, associato in parte ad una ridotta efficienza dialitica, e la disregolazione dei recettori oppioidi sono coinvolti nella patogenesi del prurito uremico. Un recente studio ha messo in evidenza anche il ruolo dell'ormone TSH nell'insorgenza del prurito uremico stesso, dimostrando come l'ipotiroidismo subclinico possa rappresentare una comorbidità ad esso correlata.

Clinicamente, il prurito correlato alla MRC si manifesta quotidianamente (o quasi), può coinvolgere tutte le aree del corpo e ha un decorso fluttuante e prolungato. Solitamente si presenta in assenza di un'eruzione cutanea primaria ma l'abitudine di grattarsi può portare a cambiamenti secondari della cute tra cui escoriazioni, prurigo nodularis, lichen simplex o eczema non specifico. Per la sua variabilità clinica, fare diagnosi di prurito uremico risulta difficoltoso; per esempio può presentarsi come sintomo più o meno severo,

intermittente o persistente oppure comparire prima del trattamento sostitutivo o alla fine. Nel 50% dei pazienti si presenta come generalizzato e simmetrico, ma, in alcuni casi, può coinvolgere solamente alcune parti del corpo (come collo, viso e schiena). Per tali motivi, non esistono criteri standardizzati per porre la sua diagnosi, bensì bisogna valutare il quadro clinico complessivo del paziente ed è necessario che i sintomi persistano per almeno 6 settimane. La diagnosi di prurito uremico rimane quindi una diagnosi di esclusione. Analizzando in modo dettagliato tutti i possibili schemi terapeutici preposti al trattamento di questa condizione clinica, di particolare rilevanza risultano la cura e la possibile risoluzione della condizione clinica di base. Nel caso della MRC è importante aumentare l'efficienza dialitica, ottimizzando la durata e la tipologia del trattamento dialitico stesso, e contrastare l'insorgenza e la progressione delle comorbidità ad essa correlate (in particolare le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo). L'utilizzo di sostanze topiche quali steroidi, capsaicina e inibitori della calcineurina, possono essere utili come terapia adiuvante nel trattamento del prurito uremico. Negli ultimi anni, una valida opzione terapeutica è rappresentata da trattamenti sistemici quali resine non assorbibili (colestiramina) e anticorpi monoclonali diretti contro l'IL-4 e l'IL-13 (Dupilumab). Ulteriori e valide alternative terapeutiche utili nel contrastare il prurito uremico sono la sertralina e la talidomide. Infine, un trattamento emergente, ancora in fase di studio, è il Difelikefalin vale a dire un agonista altamente selettivo, e con un'azione limitata a livello periferico, del recettore k degli oppioidi. È stato messo in luce come questo farmaco riduca in maniera statisticamente significativa l'intensità e la durata del prurito uremico e come migliori significativamente la qualità di vita dei pazienti trattati rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo. L'uso della fototerapia rimane dibattuto per il potenziale rischio di sviluppare tumori cutanei, che è elevato nei pazienti immunocompromessi affetti da malattia renale avanzata e in quelli destinati a ricevere un trattamento immunosoppressivo dopo il trapianto renale. In conclusione, il prurito è un sintomo frequente nei pazienti affetti da MRC che compromette la qualità di vita dei pazienti stessi. Nella gestione clinica del prurito uremico è rilevante indagare la causa generante e mettere in atto strategie terapeutiche utili a contrastare la sua insorgenza e a controllare la sua intensità.



FIGURA 3 - Principali cause del prurito uremico.

## MODELLI ORGANIZZATIVI INDISPENSABILI NELLA GESTIONE DELLA DIALISI DOMICILIARE ASSISTITA

*Simeone Andrulli<sup>1</sup>, Maddalena Sedda<sup>1</sup>, Annalisa Carta<sup>1</sup>, Annalisa Sini<sup>1</sup>, Elisabetta Carta<sup>1</sup>, Antonio Pais<sup>1</sup>, Francesco Carta<sup>1</sup>, Angela De Luca<sup>1</sup>, Maria Pina Pira<sup>1</sup>, Rita Pusceddu<sup>1</sup>, Agostina Angela Leoni<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ASSL Ospedale S Francesco U.O. di Nefrologia e Dialisi Nuoro - Italia

### **Perché la dialisi domiciliare rappresenta una valida opzione terapeutica**

In un paziente con uremia terminale irreversibile sono possibili varie opzioni terapeutiche volte ad assicurare un buon controllo delle funzioni essenziali assicurate di norma dai reni, ormai definitivamente e irreversibilmente compromessi. Una fase critica è quella rappresentata dalla transizione tra la fase conservativa pura e la fase sostitutiva pura del percorso del paziente con insufficienza renale cronica progressiva. Questa fase di transizione andrebbe gestita con la dialisi incrementale sia sul versante della terapia extracorporea (emodialisi) sia sul versante della dialisi peritoneale, il trattamento domiciliare dell'uremia terminale fino a oggi più noto e comune.

Una terapia erogata a domicilio permette al paziente con uremia terminale di adattare meglio la sua necessità di dialisi al proprio stile di vita, con minori interferenze nella sua attività lavorativa e nella sua vita personale e sociale. Ne deriva un miglioramento atteso dei risultati clinici come la stessa qualità di vita.

I progressi compiuti nelle tecnologie rendono il trattamento domiciliare più semplice e fattibile rispetto al passato anche sul versante del trattamento extracorporeo. Per l'emodialisi domiciliare ora occorrono minori modifiche strutturali dell'abitazione dove sarà fatta, infatti sono disponibili apparecchiature più semplici e sistemi con cartuccia e filtro pre-assemblati che rendono più agevole il montaggio della macchina di dialisi usata a domicilio. I viaggi del paziente dal domicilio al Centro e ritorno sono azzerati con una riduzione del disagio del paziente, una riduzione del costo del trattamento e un minore inquinamento. Vari sono i motivi a favore della dialisi domiciliare. Si permette al paziente di adattare gli schemi di dialisi al proprio stile di vita e sono attesi un migliore controllo pressorio, una migliore qualità di vita e una riduzione dei costi. L'emodialisi domiciliare rappresenta una valida opzione terapeutica tra le possibili strategie di trattamento sostitutivo dell'insufficienza renale cronica. Avere in un Centro varie opzioni terapeutiche è fondamentale per assicurare ai vari pazienti un approccio personalizzato, anche in senso longitudinale, vale a dire durante il loro percorso evolutivo. In un Centro valido saranno presenti l'accesso a un programma di trapianto, un efficiente ambulatorio di pre-dialisi, un servizio dietologico, un team per allestire e revisionare gli accessi vascolari e la condivisione delle informazioni con piattaforme in rete.

### **Chi offre in Italia l'emodialisi domiciliare**

Oggi l'emodialisi domiciliare in Italia può essere fornita da tre aziende:

- **Fresenius** mette a disposizione il cycler NxStage System One, la soluzione di emodialisi domiciliare più diffusa nel mondo. Si tratta di un sistema portatile, con interfaccia e montaggio semplici e un riscaldatore per le sacche di dialisato già pronte. È messo a disposizione anche un sistema di preparazione del dialisato a partire dall'acqua della rete idrica.
- **Spindial** mette a disposizione il sistema Physidia che presenta importanti differenze con il sistema precedente: è disponibile anche il tampone bicarbonato, i flussi di dialisato consigliati sono lievemente maggiori, vi è un gocciolatore venoso, il dializzatore è a scelta ed è presente una batteria per restituire il sangue anche in assenza di corrente.
- **Sapio Life** in collaborazione con BBRAUN AVITUM mette a disposizione il DIALOG IQ che presenta enormi differenze con i due sistemi precedenti. Si tratta di un monitor di dialisi completo, che può fornire un trattamento di emodialisi e di HDF;

ha una pompa dell'eparina oltre al gocciolatore venoso e un video touchscreen e non ha i vincoli di basso flusso ematico e di dialisato dei sistemi precedenti, con la possibilità di fare trattamenti emodialitici **standard** (3 trattamenti/settimana) con minime modifiche strutturali al domicilio dei pazienti. Sapia inoltre mette a disposizione nel piano di trattamento anche il personale infermieristico. Questo è un punto interessante se si considerano: a) la bassa densità demografica della popolazione sarda distribuita in piccoli comuni mal collegati e b) l'espansione del pool dei pazienti con malattia renale avanzata e di età elevata con comorbidità/fragilità e bisogni crescenti di assistenza sociosanitaria.

Le caratteristiche essenziali di questi 3 sistemi sono sintetizzate nella Tabella 3.

**TABELLA 3** - I tre modelli di emodialisi domiciliare

	<b>NxStage</b>	<b>Physidia S<sup>3</sup></b>	<b>Sapia Life</b>
<b>Peso (kg)</b>	37	23	Maggiore
<b>Trasportabilità</b>	Sì	Sì	No
<b>Tecnica dialitica</b>	Diffusivo	Diffusivo-Convettivo	Diffusivo-Convettivo
<b>Dialisato</b>	Lattato	Lattato e Bicarbonato	Bicarbonato
<b>Volume dialisato</b>	20-25 L	25 L	120 L
<b>Flusso dialisato</b>	Basso	Basso	Alto
<b>Sacche</b>	Sì	Sì	No
<b>Circuito ematico</b>	Priming automatico (rimozione manuale dell'aria)	Priming automatico (gocciolatore)	Linee classiche
<b>Tempo trattamento</b>	2-3 ore	2-2,5 ore	3-4 ore
<b>Dializzatore</b>	Purema 1,6 mq	A scelta	A scelta
<b>Infermiere</b>	No	No	Sì
<b>Connettività</b>	No	Sì	Sì
<b>Sfigmomanometro</b>	No	Sì	Sì
<b>Batteria tampone</b>	No	Sì	No
<b>Riscaldatore</b>	Esterno	Integrato	Integrato
<b>Restituzione in assenza di corrente</b>	No	Sì	No

#### **Risorse e fattori che favoriscono la dialisi domiciliare**

La cura dei dializzati richiede ingenti risorse economiche e sanitarie. L'emodialisi domiciliare, come la dialisi domiciliare peritoneale, consente un risparmio economico, soprattutto se il trasporto del paziente al Centro avviene in ambulanza.

I fattori che dovrebbero favorire la dialisi domiciliare sono vari, come la distanza del paziente dal Centro, la migliore qualità di vita e il più favorevole impatto ecologico, oltre ai costi più contenuti. La disponibilità di piattaforme informatiche in rete assicura comunque la disponibilità dei dati dialitici domiciliari nel Centro di riferimento.

La durata attesa dell'emodialisi assistita sarà diversa in rapporto alla tipologia dei pazienti trattati: breve in pazienti anziani con

comorbidità e lunga in pazienti giovani, con un accesso vascolare nativo e in attività lavorativa.

#### **Conclusioni**

L'emodialisi domiciliare, in Centri nefrologici attenti, attivi e di qualità, ha potenzialità di sviluppo notevoli, considerando i progressi tecnologici, i diversi contesti socio-sanitari e territoriali e l'espansione epidemiologica della malattia renale cronica in pazienti con importanti comorbidità.

#### **MODELLI ORGANIZZATIVI INDISPENSABILI IN AFERESI TERAPEUTICA**

*Annalisa Sini<sup>1</sup>, Anna Mudoni<sup>2</sup>, Francesco Logias<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ASSL Ospedale S Francesco U.O. di Nefrologia e Dialisi, Nuoro - Italia

<sup>2</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia

<sup>3</sup>ASL Ogliastra, Lanusei (OG) - Italia

Qualsiasi processo che determini la rimozione di cellule, molecole, componenti o tossine dal sangue o da un organismo può essere considerato "aferesi". Il campo di applicazione delle tecniche aferetiche è in continua evoluzione interessando vari ambiti: cardiocirurgia, intensive care, ematologia, nefrologia, neurologia, cardiologia, reumatologia, diabetologia, oculistica, otorinolaringoiatria e gastroenterologia. L'afesi terapeutica ha l'obiettivo di rimuovere sostanze a elevato peso molecolare quali lipoproteine, fibrinogeno e immunoglobuline.

La Tabella 4 classifica le patologie in base alla riconosciuta efficacia della terapia aferetica secondo le Linee Guida ASFA.

**TABELLA 4** - Classificazione delle patologie in base alla riconosciuta efficacia della terapia aferetica secondo i criteri della società americana di aferesi terapeutica (ASFA)

Categoria I	Patologie in cui l'afesi è riconosciuta come terapia di prima scelta sulla base di trial controllati
Categoria II	Patologie in cui l'afesi può essere utilizzata come terapia di supporto
Categoria III	Patologie in cui non sono disponibili trial controllati per supportare la validità dell'afesi
Categoria IV	Patologie in cui l'afesi non dà benefici

La domanda di procedure aferetiche è cresciuta negli USA a partire dalla fine degli anni '70; pertanto sono stati sviluppati alcuni modelli di servizio di aferesi terapeutica coinvolgendo tre aree essenziali della medicina: assistenza, formazione e ricerca.

Alcuni grandi Centri ospedalieri avevano le risorse e il volume necessari per dare inizio a propri servizi di AT. La maggior parte degli ospedali, i cosiddetti "ospedali di comunità", erano troppo piccoli per giustificare la spesa per l'equipaggiamento e un personale necessari per la creazione di un servizio di aferesi terapeutica autonomo, in considerazione della sporadica domanda per tali procedure.

Dall'esperienza americana derivano i principali esempi organizzativi delle Unità di Aferesi Terapeutica.

Il primo modello di aferesi terapeutica proposto è di tipo centralizzato, con operatività dalle ore 7:30 alle ore 16:00 dei giorni feriali e con un servizio di pronta disponibilità. Tutte le procedure (ambulatoriali e ospedaliere) sono effettuate da personale specializzato proveniente dalla Unità di Medicina Trasfusionale.

I vantaggi correlati a tale organizzazione sono rappresentati dalla facilità di accesso ai trattamenti per i pazienti, dall'uniformità dei servizi erogati e dalla presenza di strutture di supporto.

In alternativa è stata istituita un'associazione medica, il Bay Area Mobile Apheresis Program (BAMAP), come entità in grado di fornire servizi di aferesi a numerosi ospedali e Centri medici di un intero Stato, stringendo convenzioni con i più importanti Centri immuno-trasfusionali. Prerogativa fondamentale è la presenza di infermieri con esperienza in area critica e di medici con specializzazioni in immunologia, nefrologia, critical care e medicina trasfusionale. Formazione continua e partecipazione a programmi di ricerca costituiscono le parti integranti delle attività del BAMAP.

Un terzo modello è appannaggio dei nefrologi, il cosiddetto "nephrology based mobile extracorporeal therapy service". Si tratta di un servizio mobile in cui l'equipaggiamento è trasportato da un ospedale all'altro mediante una compagnia di trasporto. Viene ritenuta un requisito indispensabile, per garantire la qualità, la disponibilità di un manuale contenente i dati relativi a tutte le procedure e gli elementi necessari per un programma di aferesi terapeutica. Condizioni considerate di emergenza, training, tipo di procedure più frequenti e ricerca sono sovrapponibili agli altri modelli.

Tra le nuove strategie di erogazione di assistenza sanitaria, negli ultimi anni, si è diffusa la tele-aferesi: una nuova categoria di telemedicina descritta per la prima volta nel 2020 che necessita di tecnologie avanzate aggiuntive. Infatti sono necessari: 1) dispositivi per aferesi provvisti di fotocamera e microfono integrati per consentire l'interazione tra operatore e paziente; 2) un collegamento a strumenti di monitoraggio remoto per accedere ai parametri vitali; 3) l'accesso alla documentazione elettronica per inserire i dati della procedura nella cartella clinica elettronica. L'obiettivo è migliorare la qualità delle prestazioni sia facilitando l'accesso alle cure che perfezionando i dispositivi tecnici di aferesi al fine di aumentare la sicurezza durante il trattamento.

Prevede un Centro di Aferesi che formi operatori dove risiedono i pazienti, con sviluppo delle esigenze tecniche e professionali tramite telecomunicazioni.

L'uso del modello è regolamentato da norme e pratiche mediche specifiche dello Stato e deve conformarsi ai requisiti per il trattamento dei dati sanitari protetti (HIPAA).

Secondo le Linee Guida proposte da SiDEM e IFEIT l'Unità di Aferesi Terapeutica (TAU) deve essere ubicata in un ospedale che comprenda:

- 1) un laboratorio di immunoematologia e/o un servizio trasfusionale;
- 2) un laboratorio diagnostico che offra analisi di chimica clinica e di microbiologia;
- 3) aree di terapia intensiva e stanze di recupero.

In caso di assenza, l'Unità dovrà stipulare una formale convenzione con strutture allocate in un diverso istituto a una distanza adeguata.

La TAU deve rivedere annualmente i risultati delle procedure e rispettare una serie di indicatori obbligatori a garanzia della qualità dei servizi erogati.

In conclusione il servizio di aferesi terapeutica deve servire un ampio bacino di utenza; può risiedere in un ospedale, può operare mediante un Centro mobile con trasporto delle apparecchiature nei diversi ospedali o in alternativa esercitare in telemedicina.

Il personale dedicato deve avere una comprovata esperienza nella gestione dei trattamenti extracorporei e tale competenza deriva da un'adeguata formazione, da un costante aggiornamento e dalla partecipazione a studi clinici.

## MODELLI ORGANIZZATIVI NELLA GESTIONE DEL TRAPIANTO DI RENE

*Massimo Belluardo<sup>1</sup>, Annalisa Noce<sup>2</sup>, Giulia Marrone<sup>3</sup>, Carlo Mura<sup>3</sup>, Salvatore Mancuso<sup>4</sup>, Anna Mudoni<sup>5</sup>, Francesco Logias<sup>6</sup>*

<sup>1</sup>UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianti, AOUS Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena - Italia

<sup>2</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma - Italia

<sup>3</sup>UOSD Nefrologia e Dialisi, ASL Toscana Sud Est, P.O. La Gruccia Montevarchi (Ar) - Italia

<sup>4</sup>Centro Emodialisi Mazarese, Mazara del Vallo (TP) - Italia

<sup>5</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, Pia Fondazione di Culto e religione, Azienda Ospedaliera Cardinale G. Panico, Tricase (Le) - Italia

<sup>6</sup>ASL Ogliastro, Lanusei (OG) - Italia

Il percorso assistenziale del candidato al trapianto di rene nell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena si articola in tre fasi:

- 1) inserimento/esclusione e mantenimento del paziente in lista attiva;
- 2) trapianto;
- 3) follow-up.

Nella fase di inserimento in lista d'attesa è facoltà del paziente scegliere due Centri Trapianti sul territorio nazionale, di cui uno nella Regione di residenza.

L'inizio del trattamento dialitico è la condizione necessaria per accedere alla lista per trapianto di rene da donatore cadavere.

Il Centro Trapianti, al termine delle visite mediche e chirurgiche relative all'iscrizione in lista d'attesa, riterrà il paziente:

- idoneo e, quindi, inserito in lista attiva;
- non idoneo per presenza di controindicazioni al trapianto;
- temporaneamente non idoneo per documentazione insufficiente.

Durante il periodo che intercorre tra l'inserimento in lista attiva e il trapianto di rene sono necessari scambi di informazioni cliniche e di laboratorio tra il Centro Trapianti e il Centro Dialisi: l'invio dei campioni di siero del paziente ogni 3 mesi al Laboratorio di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti dell'Ospedale è necessario per il continuo aggiornamento della sieroteca riguardante il profilo immunologico dell'iscritto. Il mancato invio di un siero determina, in caso di selezione del paziente in fase allocativa, la sua esclusione dal crossmatch e l'avviso da parte del Laboratorio di Istocompatibilità al Centro Trapianti di pertinenza. In caso di mancato invio di due sieri consecutivi, sarà necessaria la rivalutazione del paziente da parte del Centro Trapianti con eventuale sospensione o esclusione dell'iscritto in lista nel caso di accertati motivi clinici di non idoneità.

Quando si rende disponibile un donatore cadavere, il Centro Regionale Allocazione Organi e Tessuti (CRAOT) coordina tutte le fasi organizzative e procedurali dell'allocazione di organi e tessuti e individua i potenziali donatori fino alla consegna di organi o tessuti a un Centro Trapianti o a un Centro di Conservazione. Chirurghi, nefrologi e infermieri che afferiscono al Centro Trapianti di rene collaborano al fine di eseguire il trapianto nel più breve tempo possibile. Successivamente il chirurgo valuta l'idoneità dell'organo da trapiantare e l'anestesista verifica le condizioni del paziente, controlla la documentazione precedente e fa sottoscrivere il consenso all'anestesia generale.

Nefrologo e chirurgo discuteranno il caso per il monitoraggio clinico con particolare riguardo agli aspetti di gestione internistico-chirurgica. Durante la valutazione clinica del paziente viene impostata la terapia immunosoppressiva come da protocollo condiviso. Nella fase postoperatoria della degenza, una volta superato il rischio chirurgico, in caso di problematiche di carattere medico-internistico, in accordo con il nefrologo, sarà concordato il trasferimento del paziente presso la Degenza Protetta U.O.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto.

Alla dimissione, il programma di follow-up prevede: 1) esecuzione di esami di laboratorio periodici da inviare al Centro Trapianti di rene; 2) visite ambulatoriali di controllo programmate presso il Centro Trapianti: a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi, a 12 mesi, a 18 mesi e, successivamente, a cadenza annuale. In seguito alla visita di follow-up viene consegnata al paziente la relazione con le indicazioni da seguire a domicilio e la data del successivo controllo di follow-up.

Il percorso di "Trapianto da donatore vivente" consente di programmare il trapianto riducendo i tempi di attesa e i rischi e ottimizzando le condizioni cliniche del donatore e del ricevente. Il donatore vivente può essere un familiare, la cui compatibilità riduce il rischio di rigetto, oppure un non consanguineo. Al donatore devono essere fornite le informazioni necessarie per una decisione consapevole. Il donatore, nel rispetto della legislazione (art. 2 legge 458/67), deve essere maggiorenne, ben cosciente della scelta e consapevole delle conseguenze personali e deve esprimere un consenso informato. La donazione è gratuita, libera, revocabile e senza costrizione. Il rischio dell'intervento per il donatore è lo stesso di un qualsiasi intervento chirurgico. Il donatore vivente deve essere sottoposto a rigorosi accertamenti medici con un'assistenza a lungo termine.

La Parte Terza (Decreto 16 aprile 2012 n° 116) elabora una relazione finale verificando che riceventi e donatori abbiano osservato i principi del consenso informato.

La Tabella 5 illustra il programma di studio standard del donatore di rene.

**TABELLA 5 - Programma di studio standard del donatore di rene**

**VALUTAZIONE INIZIALE:** Accurata raccolta dell'anamnesi (familiarità per insufficienza renale e/o nefropatie; precedenti trasfusioni e/o gravidanze e vaccinazioni, precedenti patologie, eventuali interventi chirurgici, neoplasie e malattie infettive), Stato nutrizionale

**ESAMI CLINICI E LABORATORISTICI:** Gruppo sanguigno, Emocromo con formula, Azotemia, Sodio, Potassio, Calcio, Cloro, Creatinina, Clearance della creatinina, Glicemia, GOT, GPT, GammaGT, Fosfatasi alcalina, LDH, Bilirubina totale e frazionata, Colesterolo totale e HDL, Trigliceridi, Esame urine (ripetuto almeno tre volte), Proteinuria delle 24 ore, Protidemia, Elettroforesi proteica, PT, PTT, Fibrinogeno, Ricerca sangue occulto nelle feci e, nell'uomo, PSA

**MICROBIOLOGIA E INFETTIVOLOGIA:** Urinocoltura 2 controlli, Marker Epatite B: HBsAg, HBsAb, HBsC Ab, HBeAg, HBeAb, Biologia molecolare per HCV e HIV, Sierologia per CMV (IgG, IgM), Toxoplasma, Epstein Barr, HTLV I e II, Screening sifilide (VDRL, TPHA), Mantoux

**FASE DI STUDIO IMMUNOLOGICO:** Tipizzazione HLA, Crossmatch donatore/ricevente

**ESAMI STRUMENTALI E VISITE SPECIALISTICHE:** ECG, Ecocardio e visita cardiologica, Rx Torace, Ecografia addominale, Valutazione psicologica, Scintigrafia renale morfofunzionale sequenziale con radionefrogramma, Angio-TAC in 3D con ricostruzione dei vasi renali  
Donna: Visita ginecologica con Pap test, Rx mammografia ed ecografia mammaria per donne > 40 anni  
Uomo: visita urologica e PSA

**PROCEDURE MEDICO-LEGALI:** Valutazione psicologica, Accettazione dei soggetti coinvolti, mediante firma autografa del consenso informato, Riunione della Commissione medica con valutazione clinica conclusiva di fattibilità della donazione e stesura del verbale, Valutazione di Parte Terza riguardo alla libera, Informata e consapevole volontà di donazione, Invio della coppia e trasmissione degli atti al Giudice competente per territorio per le formalità di legge, Determinazione della data del trapianto

*Questo corso ha proposto un approfondimento professionalizzante sulla gestione della malattia renale cronica ed è stato accreditato per il riconoscimento di crediti formativi. Esaminando il panorama delle più recenti novità il management del malato nefropatico docenti selezionati in base alla propria esperienza hanno proposto approfondimenti rivolti ad argomenti di estrema attualità, come la gestione della malattia renale cronica, della dialisi sia domiciliare che in area critica, della fistola artero-venosa, il trattamento delle alterazioni*

*metaboliche e nutrizionali, le malattie rare ed il percorso assistenziale del paziente con trapianto di rene nelle varie fasi (inserimento/mantenimento in lista, trapianto e follow up). Questo appuntamento ha inoltre promosso un dibattito, che continuerà in edizioni successive, sulle più recenti acquisizioni scientifiche in ambito nefrologico e sulle implicazioni terapeutiche che ne derivano, in considerazione delle ultime novità terapeutiche e risorse tecnologiche in nefrologia. Questi proceedings raccolgono una parte delle presentazioni.*

# La gestione della salute renale durante la gravidanza: un dialogo tra pazienti e professionisti sanitari

Anna Laura Fantuzzi<sup>1</sup>, Elisa Berri<sup>2</sup>, Lida Tartaglione<sup>3</sup>, Marcora Mandreoli<sup>4</sup>, Rossella Giannini<sup>5</sup>, Sara Dominjanni<sup>6</sup>, Silvia Porreca<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dietista già Coordinatore Nutrizione e Dietetica Aziendale, AUSL Modena, Comitato Scientifico ASAND (Associazione Scientifica Alimentazione Nutrizione e Dietetica), Modena - Italy

<sup>2</sup>Dietista, Dipartimento di Cure Primarie, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia - Italy

<sup>3</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia, AOU Policlinico Umberto I di Roma - Italy

<sup>4</sup>MD, Comitato Tecnico Scientifico Progetto regionale PIRP (Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva) - Italy

<sup>5</sup>Dietista, SSD Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena - Italy

<sup>6</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale Sant'Eugenio, ASL Roma 2, Roma - Italy

<sup>7</sup>Dirigente Medico, UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "Di Venere", Bari, ASL BA, Bari - Italy

## Kidney health management during pregnancy: a dialogue between patients and healthcare professionals

Pregnancy in patients with chronic kidney disease (CKD) represents a significant challenge for nephrologists and healthcare professionals involved in the care pathway, especially in advanced stages of the disease and during dialysis. From an epidemiological standpoint, the exact percentage of women with CKD who become pregnant is unknown. It is estimated that stages 1 and 2 of kidney disease (where kidney function is still preserved or mildly impaired with persistent albuminuria) affect up to 3% of women of childbearing age (20-39 years), while stages 3-5 (glomerular filtration rate < 60 mL/min) affect about 1 out of 150 women of childbearing age. However, due to reduced fertility, these women often experience spontaneous miscarriages in the early months of pregnancy, and 1 out of 750 faces complications in her offspring.

As a result, managing pregnancy in CKD patients requires special attention, considering various clinical aspects including the reciprocal influence between the disease and pregnancy, the need to adjust therapies, the modification of treatments, and the high risk of maternal and fetal complications. An appropriate nutritional approach is also a crucial phase in this process, as nutritional status significantly influences maternal and fetal health. In this article, developed through questions posed to physicians and the case manager during routine care, we do not intend to address the entire complex issue linking kidney disease to pregnancy outcomes. Instead, we aim to provide updated answers to various topics of interest for the multidisciplinary team to safeguard the health of both mother and child.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Nutrition, Peritoneal dialysis, Pregnancy, Renal transplant

## Introduzione

Il capitolo della gravidanza nella paziente con malattia renale cronica (MRC) rappresenta per il nefrologo una vera e propria sfida, in particolare quando si verifica negli stadi avanzati della malattia e in corso di dialisi.

Fisiologicamente le donne con MRC mostrano un'alterazione dei livelli ormonali che comporta inevitabilmente disfunzioni della sfera sessuale con una minore probabilità di concepimento (1). Questo dato è peraltro avvalorato dal fatto che, dopo il trapianto, in donne giovani e in età fertile, ripristinando i livelli ormonali, si ripresenta la capacità di concepimento (2,3).

Dal punto di vista epidemiologico non si conosce la percentuale esatta di donne con MRC che vanno incontro a una gravidanza. Si stima che gli stadi 1 e 2 della malattia renale (funzione renale ancora conservata o compromissione lieve con albuminuria persistente) interessino fino al 3% delle donne in età fertile (20-39 anni), mentre gli stadi 3-5 (velocità di filtrazione glomerulare < 60 mL/min) interessano circa 1 donna su 150 in età fertile, ma, a causa della ridotta fertilità,

**Received:** June 25, 2024

**Accepted:** July 15, 2024

**Published online:** September 12, 2024

**This article includes Supplementary Material**

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Anna Laura Fantuzzi

email: [annalaurafantuzzi@gmail.com](mailto:annalaurafantuzzi@gmail.com)



queste donne vanno spesso incontro ad aborto spontaneo nei primi mesi di gravidanza e 1 su 750 va incontro a complicanze materno-fetali (4). Inoltre, è noto che circa il 20% delle donne che sviluppano una pre-eclampsia a  $\leq 30$  settimane di gestazione, soprattutto quelle che presentano una proteinuria elevata, è affetto da una MRC misconosciuta (4). Per quanto riguarda gli stadi avanzati della MRC, il Registro australiano e neo-zelandese (ANZDATA) ha evidenziato che, complessivamente, il tasso di gravidanza è di circa 2,07 per 1.000 pazienti per anno (5).

La gravidanza di per sé, anche nella donna sana, impatta sulla fisiologia renale, modificandone la funzione (6); gli aspetti più salienti si possono riassumere nei seguenti punti:

1. la velocità di filtrazione glomerulare aumenta del 50% con diminuzione dei valori di creatinina, urea e acido urico nel siero;
2. la stimolazione degli osmocettori per la sete e per la secrezione di ADH è regolata ad un valore soglia più basso, con conseguente riduzione dell'osmolarità plasmatica e dei livelli sierici di sodio ed espansione del volume plasmatico;
3. la pressione arteriosa media scende di circa 10 mmHg entro il secondo trimestre;
4. il calo delle resistenze vascolari porta all'attivazione di ormoni vasoattivi e del sistema renina-aldosterone-angiotensina. Un aumento dell'aldosterone sierico determina un guadagno netto di circa 1.000 mg di sodio;
5. l'escrezione di potassio si mantiene costante durante tutta la gravidanza, adattandosi alle alterazioni del carico filtrato anche attraverso un meccanismo indiretto di aumento del riassorbimento di potassio da parte del progesterone (6);
6. i reni aumentano di lunghezza e di volume e un'idronefrosi fisiologica si verifica fino nell'80% delle donne.

Quindi, in gravidanza, una malattia renale, anche allo stadio precoce, richiede uno stretto monitoraggio, in quanto può determinare progressione o riacutizzazione della malattia di base ed eventi avversi come la pre-eclampsia e il parto pretermine con conseguenze serie anche sul feto (7-9).

In generale, nella maggior parte delle donne gravide con MRC agli stadi 1 e 2 la gravidanza non influisce sulla prognosi renale. Uno studio caso-controllo pubblicato su *Lancet* che ha incluso 360 donne con glomerulonefrite primaria, insufficienza renale lieve (creatinina sierica  $< 1,25$  mg/dL), proteinuria in range sub-nefrosico ( $< 1$  g/24 h) e pressione arteriosa ben controllata ha dimostrato che la gravidanza ha un effetto avverso minimo o nullo sulla funzione renale a lungo termine (fino a 25 anni) della madre (10).

Il rischio di manifestare una malattia renale conclamata aumenta con il grado di insufficienza renale ed è ulteriormente accentuato da condizioni specifiche come la nefropatia diabetica, l'ipertensione, le malattie autoimmuni e le malattie glomerulari (11-13). Per questo motivo, tutte le donne con MRC in gravidanza richiedono un approccio multidisciplinare con un'équipe composta da ginecologi afferenti a

una struttura in grado di trattare gravidanze a rischio, nefrologi esperti nella gestione delle malattie renali in gravidanza, specialisti di medicina materno-fetale, personale infermieristico per le gravidanze ad alto rischio e professionisti esperti in nutrizione (14). In particolare, la figura del dietista è necessaria per la corretta gestione nutrizionale in questa particolare situazione, a tutela della salute della mamma e del feto.

L'insufficienza renale acuta (IRA) correlata alla gravidanza nelle giovani donne è un'importante causa di morbilità e mortalità materna e fetale. La causa dell'IRA varia in base alle aree geografiche e alla disponibilità di risorse sanitarie. Nei Paesi in via di sviluppo è dovuta principalmente alla sepsi da aborto settico oppure all'ipertensione severa e alle emorragie. Viceversa, nei Paesi sviluppati, tra le cause di IRA compaiono anche la microangiopatia trombotica, l'insufficienza cardiaca e l'insufficienza epatica acuta. L'incidenza dell'IRA correlata alla gravidanza sembra che si sia ridotta negli ultimi decenni, verosimilmente per il miglioramento delle metodiche di monitoraggio prenatale che ha ridotto il numero degli aborti settici. Tuttavia, un recente studio canadese ha mostrato dei dati poco confortanti. L'incidenza dell'IRA gravidanza-relata in questo studio è passata da 1,66 per 10.000 nascite negli anni 2003-2004 a 2,68 per 10.000 nascite negli anni 2009-2010 (15). Una possibile spiegazione di questo andamento potrebbe essere legata all'aumento del numero di gravidanze con riproduzione assistita, che consentono il concepimento anche a donne di età avanzata e/o con comorbilità. Si stima che la necessità di dialisi nell'IRA in gravidanza sia pari a circa 1 su 10.000 gravidanze e che sia correlata con un elevato rischio di mortalità (16,17).

Da quanto detto, la gestione della gravidanza nelle pazienti con MRC richiede un'attenzione particolare prendendo in considerazione diversi aspetti clinici tra cui l'influenza reciproca tra la malattia e la gravidanza, la necessità di reimpostare le terapie, l'adeguamento dei trattamenti medici e l'elevato rischio di complicanze materne e fetali. Inoltre, la valutazione e il monitoraggio della nutrizione rappresentano una fase cruciale di questo processo, in quanto lo stato nutrizionale stesso influenza inevitabilmente la salute materna e fetale, con potenziali effetti anche sul futuro sviluppo di malattie nella prole.

In questo articolo non si intende affrontare tutta la complessa tematica che lega le malattie renali agli esiti della gravidanza, ma si vogliono fornire risposte aggiornate ad alcune domande che potrebbero essere rivolte ai medici o al case manager nel corso della loro pratica assistenziale.

### **1) Non ho mai avuto problemi di reni, ma nella mia famiglia alcuni soffrono di malattie renali; è opportuno che in gravidanza io sia seguita anche da un nefrologo?**

La MRC è una patologia molto diffusa e la sua prevalenza in Italia è pari al 7% della popolazione generale, in progressivo e costante aumento, raggiungendo valori più elevati in presenza di comorbilità come ipertensione arteriosa, obesità





e dislipidemia (18). Di recente, lo STUDIO CARHES (Cardiovascular risk in Renal patients of the Health Examination Survey) della Società Italiana di Nefrologia, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, ha reso disponibili i dati di prevalenza della MRC su scala nazionale che risultano del 7,5% negli uomini e del 6,5% nelle donne, con una prevalenza degli stadi 1 e 2 ( $\pm$  60%) rispetto agli stadi 3-5 (40%) (19,20).

Tenendo conto di questi dati emerge che una donna che desidera programmare una gravidanza e nella cui famiglia sono presenti soggetti affetti da MRC deve attuare tutto ciò che è possibile per diagnosticare eventuali problematiche renali, al fine di poter gestire al meglio la gravidanza, per non incorrere in problematiche e complicanze legate alla MRC stessa. Il primo step consiste nell'identificare quale patologia colpisce il familiare per provvedere a un adeguato livello di screening pre-gravidico.

Generalmente le malattie renali vengono distinte in nefropatie primitive e secondarie a malattie sistemiche.

Nel Documento di Indirizzo per la Malattia Renale Cronica del Ministero della Salute del 5 novembre 2014 (21) le patologie vengono classificate in maniera più funzionale, sulla base della struttura anatomica renale principalmente coinvolta (glomeruli, tubulo interstizio, vasi) e della trasmissione eredo-familiare. La Tabella 1 del materiale supplementare riprende la stessa classificazione del Documento Ministeriale (21), con alcune modifiche nelle definizioni, in base alle conoscenze della Letteratura più recente.

Nella Tabella 1 del Materiale Supplementare, in parte modificata dal Documento di indirizzo per la Malattia Renale Cronica del Ministero della Salute del 5 novembre 2014 (21), sono elencate le principali forme glomerulari, tubulo-interstiziali, ereditarie e secondarie a malattie sistemiche autoimmuni.

È utile per la signora, non solo ai fini di un'eventuale gravidanza, approfondire e indagare all'interno di queste categorie tutte le condizioni in cui vi sia il sospetto clinico e anamnestico di una nefropatia a trasmissione familiare. Non è insolito infatti che, nelle famiglie con rene policistico autosomico dominante, una giovane donna che desidera avere una gravidanza non abbia mai eseguito un'ecografia renale o misurato la pressione arteriosa, confondendo il benessere fisico con l'assenza di una patologia cronica-ereditaria. Anche le patologie ostruttive, la nefropatia da reflusso o la sindrome del giunto possono essere trasmissibili nonché "asintomatiche", quindi andrebbero indagate. Altro aspetto è quello delle nefropatie glomerulari che, anche se perlopiù non ereditarie, restano spesso misconosciute fino a quando non compaiono un segno o un sintomo di malattia, che possono manifestarsi anche nel corso di una gravidanza.

La diagnosi precoce svolge un ruolo cruciale nell'identificazione delle patologie renali, siano esse ereditarie o di nuovo riscontro, ed è pertanto mandataria e si basa sull'utilizzo di test semplici e relativamente poco costosi (22,23).

Le malattie renali specifiche sono spesso asintomatiche, per cui bisogna tenere conto della forte familiarità e praticare

periodicamente un esame delle urine e una valutazione del filtrato glomerulare a tutti i familiari/consanguinei dei soggetti con MRC già diagnosticata o sottoposti a dialisi o trapianto. Inoltre, ai parenti di soggetti con calcolosi renale sarebbe utile praticare anche un'ecografia renale.

Per tutte le altre patologie (MRNT) è necessario identificare i soggetti che presentino almeno uno dei seguenti fattori di rischio: diabete, ipertensione, malattia cardiovascolare, anomalie anatomiche dei reni e delle vie urinarie, malattie multisistemiche con potenziale coinvolgimento dei reni (es., LES) e riscontro occasionale di ematuria o proteinuria.

Nel caso di identificazione precoce di MRC, la persona va indirizzata a un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare, che si basa sul miglioramento degli stili di vita (in particolare dieta a basso contenuto di sale, con l'apporto proteico consigliato dalle Linee Guida nazionali per una sana alimentazione) e sul trattamento delle eventuali patologie concomitanti (21).

La risposta al quesito iniziale è insita nell'esito delle semplici indagini effettuate. Qualora dovesse risultare una patologia renale misconosciuta a qualsiasi stadio prima di iniziare una gravidanza è opportuno consultare un nefrologo, al fine di permettere una migliore gestione della gravidanza stessa e di scongiurare possibili complicanze materno-fetali.

**2) Mi hanno diagnosticato una nefropatia lupica 5 anni fa e ho assunto immunosoppressori per circa 3 anni. Da circa 20 mesi gli esami documentano una remissione completa della proteinuria e una funzione renale ancora nei limiti. Da oltre un anno il titolo degli anticorpi anti-dsDNA è appena al di sopra della norma. Sto ancora assumendo idrossiclorochina, azatioprina e ramipril. Posso affrontare una gravidanza?**

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia cronica, sistemica e con un ampio ventaglio di manifestazioni cliniche, che colpisce soprattutto le giovani donne in età fertile. È caratterizzato da un andamento in cui si possono alternare fasi di remissione e di riaccensione (flare) (24). Nelle donne con LES i temi fecondità, fertilità, contraccezione e gravidanza, che strettamente si intersecano con la vita delle pazienti e con il decorso della malattia, dovrebbero essere affrontati dal medico come parte integrante di tutto il processo di cura, tenendo conto che è necessario considerare: a) gli effetti del LES sugli esiti della gravidanza (sia per la madre che per il feto); b) l'impatto della gravidanza sul decorso del LES e in particolare sull'andamento o sulla progressione della nefropatia.

Nelle ultime due decadi vi sono stati miglioramenti significativi nella gestione clinica della gravidanza in corso di LES (24-26) e in particolare nella gestione farmacologica (27), ma, malgrado ciò, in queste donne persiste un aumentato rischio, rispetto alla popolazione generale, di complicanze materne e ostetriche/fetali (24,28). In generale, la presenza di una nefropatia lupica (NL), specialmente se in fase attiva, rappresenta sia un predittore che un reale fattore di rischio

per l'insorgenza delle complicanze e per un esito sfavorevole (24,28-30). Uno studio della Mayo Clinic (31) ha mostrato che le donne gravide con NL in fase attiva andavano incontro a complicanze materne nel 57% dei casi vs 11% se la NL era in fase di quiescenza; allo stesso modo la perdita fetale avveniva nel 35% delle donne con NL attiva vs 9% quando la NL era in remissione.

Le principali complicanze che coinvolgono la donna gravida sono rappresentate da riacutizzazioni del LES e della NL, comparsa di ipertensione e diabete gestazionali, pre-eclampsia ed eclampsia (compresa la sindrome HELLP), ictus ed eventi trombotici e disturbi cerebrovascolari puerperali. La presenza di NL e un alto score SLEDAI al concepimento sono fattori predittivi di eventi avversi materni (24), mentre dal punto di vista laboratoristico, l'ipocomplementemia e un alto titolo di anticorpi anti-dsDNA al concepimento si associano a riacutizzazioni del LES (24). Gli esiti avversi per il feto comprendono aborti spontanei, nascita di feto morto e morte neonatale, parto pretermine, ritardo della crescita intrauterina e sindrome del lupo neonatale. Negli anni '60-'70 la perdita fetale nelle donne gravide con LES si verificava in quasi la metà (43%) dei casi, mentre, dopo gli anni 2000, è scesa al 17% (32). I fattori di rischio per la perdita fetale comprendono la presenza di una NL attiva nei 6 mesi prima del concepimento, l'insufficienza renale, un alto indice di attività misurato con i vari score e la positività degli anticorpi antifosfolipidi (APLs) (24,33). In generale, la maggior parte delle complicanze ostetriche/fetali è ascrivibile a un'"*insufficienza placentare*". Molto spesso le placenti risultano più piccole, con lesioni vascolari, trombosi e infarti (34). Nella Tabella 2 del Materiale Supplementare vengono riassunte e discusse le complicanze per la madre e per il feto di riscontro più frequente. Esistono, viceversa, alcune condizioni che controindicano in modo tassativo di intraprendere o portare a termine una gravidanza (insufficienza renale di grado importante o uremia terminale, stroke recente, ipertensione polmonare severa, cardiomiopatia severa, precedenti di eclampsia/HELLP, nonostante una terapia ottimale con eparina e aspirina a basse dosi) (28,33) e altre in cui è preferibile rimandare il concepimento a un tempo successivo, con il consiglio quindi di un'appropriata contraccezione, fino a che non è stata raggiunta la remissione clinica del LES.

Nella Tabella 3 del Materiale Supplementare si riportano le indicazioni e le controindicazioni in gravidanza dei farmaci di uso consolidato nel LES e nella NL, indicando le modificazioni necessarie.

Le condizioni cliniche presentate (remissione renale da circa 2 anni) e l'assetto laboratoristico al momento in cui la signora chiede di intraprendere la gravidanza appaiono favorevoli e quindi la risposta può essere affermativa. L'idrossiclorochina e l'azatioprina rappresentano farmaci che possono e devono essere continuati durante tutta la gestazione e il puerperio, mentre il ramipril deve essere sospeso prima del concepimento (Tabella 2, Materiale

Supplementare) ed eventualmente sostituito con un altro anti-ipertensivo.

L'atteggiamento dissuasivo verso una gravidanza nelle donne con LES è stato modificato nel corso degli ultimi 20 anni. Nelle donne con NL è possibile portare avanti una gravidanza con esito favorevole per madre e feto, se il concepimento viene pianificato in un momento di remissione stabile da 6-12 mesi della nefropatia. Si sottolinea l'importanza del counseling pre-concepimento, con valutazione accurata dei rischi materni e fetali, in modo da stabilire un piano di cura e di cercare di minimizzare i rischi, con particolare attenzione a modificare o sospendere eventuali farmaci "feto-tossici" (ciclofosfamide, leflunomide, metotrexate e acido micofenolico, inibitori del sistema renina-angiotensina). I risultati più incoraggianti sono stati ottenuti nelle gravidanze seguite da un team multi-specialistico, pronto ad affrontare non solo le eventuali complicanze ostetriche e fetali, ma anche l'eventuale comparsa di riaccensioni; l'osservazione va prolungata anche nel post-partum (30), per il rischio di complicanze trombotiche e di flare renali (33).

### **3) Da circa due anni seguo una dieta ipoproteica per l'insufficienza renale cronica allo stadio 3, come devo regolarmi nel caso di una gravidanza?**

I fattori alimentari giocano un ruolo chiave durante la gravidanza, potendo avere risvolti positivi o negativi sulla salute. La prevenzione in gravidanza, sia essa accompagnata da una patologia o meno, inizia da una corretta informazione sui rischi derivanti dall'esposizione a taluni fattori ambientali e nutrizionali, come per esempio le tossinfezioni, il consumo di alcol e non solo. A questo proposito il Ministero della Salute nel 2015 ha presentato un Decalogo divulgativo che fornisce informazioni scientificamente valide (Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria dei difetti congeniti, documenti ufficiali dell'European Food Safety Authority e dell'Istituto Superiore di Sanità), con l'obiettivo di fornire uno strumento utile per favorire comportamenti adeguati per la salute della donna in gravidanza (35).

Parlando di malattia renale cronica allo stadio 3 la terapia nutrizionale vede nella dieta ipoproteica un ruolo centrale della terapia conservativa, sia per il suo effetto protettivo nei confronti della cosiddetta "morte renale" (mortalità, ricorso alla dialisi e ricorso al trapianto) che per i suoi effetti positivi su alcune complicanze dell'IRC quali iperazotemia, acidosi e iperparatiroidismo (36-38). Questo approccio interessa anche la donna in età fertile con malattia renale non in dialisi.

Un'adeguata gestione nutrizionale in questo contesto è quindi una sfida, a causa della necessità di mantenere un equilibrio costante tra le esigenze specifiche della gravidanza e quelle della patologia di base, con l'obiettivo di ottenere sia un apporto ottimale di nutrienti per promuovere la crescita e lo sviluppo del feto che un adeguato controllo metabolico della malattia renale. A seconda degli stadi e del tipo

di malattia renale possono presentarsi caratteristiche cliniche molto eterogenee. Per questo motivo è necessario un approccio globale, condiviso con il team multidisciplinare (ginecologo, nefrologo, dietista, ostetrico, infermiere, psicologo, paziente e caregiver), al fine di rispondere alle esigenze cliniche delle pazienti (39).

Attualmente non sono disponibili Linee Guida di riferimento per la gestione nutrizionale di questa popolazione, pertanto, per un corretto approccio bio-psico-sociale, è indicato fare riferimento alle raccomandazioni specifiche per la malattia renale e a quelle per la gravidanza fisiologica (40).

La gestione nutrizionale della donna con IRC agli stadi 3-5 non in dialisi in gravidanza deve considerare le esigenze energetiche e proteiche aumentate così come gli adeguati apporti di minerali e vitamine (Tabella 4, Materiale Supplementare) (39-41), mentre, negli stadi 1 e 2, i fabbisogni sono riportati come sovrapponibili a quelli della gravidanza fisiologica. La gestione nutrizionale deve essere individualizzata e considerare i vari aspetti citati, sviluppando e implementando il piano di cura in relazione alla progressione della gravidanza e alla eventuale evoluzione della malattia renale (comparsa di possibili complicanze e/o evoluzione della malattia renale).

La presa in carico da parte del dietista deve prevedere il monitoraggio mensile dello stato nutrizionale: l'incremento ponderale gravidico è un parametro da monitorare costantemente, che rappresenta un elemento centrale per i professionisti impegnati nella cura. In una gravidanza fisiologica l'incremento ponderale è determinato dal BMI pre-gestazionale come riportato nella Tabella 5 del Materiale Supplementare (42). Nel corso della malattia renale le diverse variabili in gioco (restrizioni alimentari, diete autogestite, scarsa compliance alla terapia, ecc.,) possono incidere in modo negativo sulla salute in gravidanza (39).

Da considerare sono anche gli aspetti strettamente correlati alla gravidanza quali basso apporto alimentare per nausea e/o emesi gravidica, scarso appetito o repulsione verso determinati alimenti, criticità che possono manifestarsi soprattutto nei primi mesi di gravidanza. Un efficace approccio educativo deve prevedere la possibilità di valutare/condividere un riepilogo delle assunzioni alimentari abituali e attuali, ripetute nel tempo a intervalli regolari, e i dati bioumorali, per una valutazione dell'efficacia della Medical Nutrition Therapy (MNT) al fine di orientare l'intervento nutrizionale.

Questo consente di fornire raccomandazioni, suggerimenti, soluzioni o piani d'azione necessari al raggiungimento degli obiettivi concordati con il team, in questa particolare condizione (43).

**4) Ho 29 anni e di recente, per la mia malattia, mi hanno detto che dovrò iniziare la dialisi a breve e mi hanno proposto la dialisi peritoneale domiciliare; potrò portare avanti una gravidanza o c'è incompatibilità con il liquido in addome?**

La dialisi peritoneale (PD) è una modalità di trattamento della malattia renale cronica che coinvolge lo scambio di fluidi

attraverso la membrana peritoneale che è presente nell'addome. Le donne in età fertile che richiedono dialisi peritoneale e desiderano una gravidanza devono affrontare diverse sfide legate alla loro condizione clinica (44).

Sebbene manchino evidenze ed esperienze nella gestione della PD nelle donne in gravidanza con malattia renale cronica terminale, questa può essere un'opzione valida come ponte verso l'emodialisi o come parte di una terapia dialitica ibrida. Le strategie di dialisi dovrebbero essere personalizzate in base al contesto clinico e personale del paziente.

La gravidanza in donne sottoposte a dialisi peritoneale rappresenta infatti una sfida clinica complessa che coinvolge sia l'ostetricia che la nefrologia. Le donne in età fertile che necessitano di dialisi peritoneale (PD) sono esposte a rischi aumentati sia per la salute materna che per quella fetale. In questo contesto, è fondamentale adottare un approccio multidisciplinare che coinvolga nefrologi, ostetrici e altri specialisti per garantire il miglior outcome possibile per madre e bambino (45).

La gravidanza in pazienti con malattia renale cronica terminale, infatti, è ancora un evento raro, e l'incidenza di gravidanza in PD è significativamente inferiore e non è cambiata negli ultimi anni. La fertilità sembra essere inferiore nelle pazienti in PD, il che è stato collegato all'impedimento dell'ovulazione normale da parte del dializzato ipertonico.

Storicamente, le pazienti in dialisi venivano scoraggiate dall'affrontare una gravidanza a causa di esiti molto scarsi. Studi recenti hanno evidenziato che le donne in dialisi peritoneale in gravidanza hanno un rischio aumentato di complicanze come ipertensione gestazionale, pre-eclampsia, ritardo della crescita intrauterina e parto pretermine (46).

È quindi essenziale adottare un approccio proattivo nella gestione di queste pazienti, con una stretta collaborazione tra nefrologi, ostetrici e altri specialisti per ottimizzare l'outcome materno e fetale.

Gli studi degli ultimi due decenni hanno rivelato un miglioramento significativo nei tassi di nascite vive, età gestazionale al parto e peso alla nascita, con programmi di emodialisi (HD) intensivi. Le alte concentrazioni sieriche di urea più tipiche della PD sono state dimostrate responsabili di molte complicazioni della gravidanza, quindi è raccomandato intensificare le dosi di dialisi per mantenere una concentrazione di urea inferiore a 12,5 mmol/L.

La gravidanza in pazienti in dialisi peritoneale è dunque un argomento di crescente interesse nella comunità scientifica, poiché la sua gestione richiede competenze specifiche e una stretta collaborazione tra i diversi professionisti della salute.

Dopo il concepimento, la sopravvivenza infantile e la prematurità non differiscono significativamente da quelle delle donne in gravidanza in HD ma una revisione sistematica ha trovato una maggiore incidenza di neonati piccoli per età gestazionale (SGA) nati da donne in PD rispetto a quelle in HD (47).

La PD offre tuttavia potenziali vantaggi rispetto all'HD durante la gravidanza e questo è dovuto alle caratteristiche

intrinseche della metodica, vale a dire la preservazione della funzione renale residua e la continua ultrafiltrazione giornaliera, correlate a migliori risultati della gravidanza. Tuttavia, la minore incidenza di tassi di gravidanza nelle donne in PD e la scarsità di dati hanno portato la maggior parte degli Autori e delle Linee Guida a raccomandare il passaggio all'HD prima del concepimento o durante il primo trimestre.

La gravidanza dopo un trapianto di rene è considerata l'opzione migliore per i pazienti End Stage Renal Disease (ESRD) in età fertile, associata a migliori risultati materni e perinatali. Tuttavia, per alcune donne, la finestra di opportunità può essere persa a causa della scarsità di organi, dell'iperimmunità o della pianificazione tardiva della gravidanza. La PD durante la gravidanza offre alcuni benefici rispetto all'HD, come un'ultrafiltrazione giornaliera più continua e meno aggressiva, la preservazione della funzione renale residua e livelli di urea più stabili (48).

In conclusione la gravidanza in pazienti in dialisi peritoneale rappresenta una sfida clinica complessa che richiede un approccio multidisciplinare e una valutazione attenta dei rischi e dei benefici per madre e bambino. Gli studi disponibili forniscono importanti indicazioni sulla gestione ottimale di queste pazienti, sottolineando l'importanza di una stretta sorveglianza clinica e di una gestione personalizzata per migliorare l'outcome materno e fetale. Sono necessarie ulteriori ricerche per approfondire la nostra comprensione di questo argomento e sviluppare Linee Guida cliniche specifiche per la gestione della gravidanza in dialisi peritoneale.

### **5) Sono portatrice di trapianto di rene, posso avere una gravidanza?**

Domande come questa sono frequenti nella pratica clinica per chi si occupa di trapianto renale. La risposta a questa domanda delle nostre pazienti è nella maggior parte dei casi affermativa. Tuttavia, come sempre specifichiamo, è obbligatorio valutare singolarmente di caso in caso vari aspetti tra cui: il giusto timing della gravidanza, la modulazione della terapia immunosoppressiva e i fattori di rischio clinici associati allo sviluppo di complicanze materno-fetali. Infatti, sebbene il trapianto di rene offra la migliore prospettiva di una gravidanza alle donne con malattia renale terminale, questa rimane ugualmente per definizione a rischio a causa degli effetti collaterali dei farmaci immunosoppressori, del possibile peggioramento della funzione renale, di complicanze materne (pre-eclampsia, ipertensione gestazionale, rigetto dell'organo e infezioni delle vie urinarie) e del rischio di complicanze avverse fetali.

La pre-eclampsia è comune nelle pazienti trapiantate con un'incidenza che varia dal 20% al 40% circa e un rischio di più di 6 volte superiore rispetto a quello riportato nella popolazione generale (49). Per l'ipertensione gestazionale la stima dell'incidenza è ancora più elevata (di circa il 50%) sebbene sia spesso difficile distinguere tra ipertensione e pre-eclampsia

a causa di fattori confondenti (precedente proteinuria, peggioramento dei valori pressori prima delle 20 settimane). La presenza di ipertensione d'altra parte si associa a basso peso alla nascita, parto pretermine ma anche aumentato rischio di perdita del trapianto.

Per quanto riguarda la perdita dell'organo trapiantato e il peggioramento della funzione renale, la gravidanza in assenza di fattori di rischio specifici non aumenta il rischio di insufficienza renale terminale. In uno studio clinico prospettico con un follow-up di 10 anni non c'era differenza in termini di outcome renale tra 48 pazienti in gravidanza portatrici di trapianto renale e 187 pazienti portatrici di trapianto renale (50). Invece, come atteso, valori basali di creatinina più elevati (> 1,4 mg/dL), la presenza di ipertensione in trattamento farmacologico ma anche la presenza di proteinuria si associano a un aumentato rischio di perdita del rene trapiantato.

Particolare attenzione deve essere rivolta anche al rischio di sviluppare rigetto acuto. Infatti, sebbene normalmente la gravidanza rappresenti uno stato di tolleranza immunologica, in alcune condizioni lo stimolo antigenico derivante dal feto può innescare una cascata immunologica che porta al rigetto dell'organo. Inoltre, il rigetto acuto può essere più elevato nel periodo post-partum a causa del ritorno al normale stato di immunosorveglianza (51). I fattori che aumentano il rischio di rigetto includono valori basali di creatinina sierica più elevati, recenti episodi di rigetto prima della gravidanza e oscillazioni dei valori dei livelli dei farmaci immunosoppressori (52). Tuttavia, anche in questo caso, la diagnosi di rigetto non è così facile, portando a dati confondenti per quanto riguarda la sua incidenza. Infatti la presenza di iperfiltrazione può essere confondente nell'interpretare i dati del rialzo della creatinina che, anche se minimo, può essere indicativo di rigetto.

Infine anche il rischio di infezioni può essere elevato. In gravidanza le pazienti hanno un maggiore rischio di infezioni, in particolare delle vie urinarie (IVU), e di pielonefrite acuta. Le IVU sono presenti nel 40% delle donne trapiantate, a causa dell'assunzione di immunosoppressori, dell'idronefrosi lieve dopo trapianto e della dilatazione correlata alla gravidanza dei dotti collettori renali e dell'uretere.

Visto quanto detto sopra è fondamentale programmare la gravidanza, al fine di ridurre il rischio di tali complicanze ma anche di personalizzare la terapia immunosoppressiva che potrebbe risultare teratogena per il feto. Per quanto riguarda il timing corretto è consigliato ritardare la gravidanza per un periodo di almeno un anno (53) e vi è una maggiore probabilità di concepimento entro i due anni dal trapianto. La condizione fondamentale affinché la gravidanza abbia meno rischi possibili è che avvenga in un momento di stabilità clinica e che non si assumano farmaci teratogeni. Per quanto riguarda l'immunosoppressione, l'opzione consigliata è con inibitori della calcineurina, azatioprina (ma con un'attenzione particolare alla dose che deve essere inferiore ai 2 mg/kg/die) e basse dosi di prednisone considerate sicure. Invece, inibitori mTOR e micofenolato mofetile devono essere interrotti

6 settimane prima del concepimento poiché rientrano tra i farmaci con alto rischio di danni fetali secondo la classificazione della FDA (micofenolato) o tra i farmaci con mancanza di evidenze scientifiche tali da permettere una sicura somministrazione (sirolimus).

In caso di trapianto renale, la gravidanza richiede un'attenta pianificazione, una discussione ampia e un'informazione completa da fornire alle pazienti, con una stratificazione personalizzata del rischio clinico di sviluppare complicanze materno-fetali.

## Conclusioni

La gravidanza in una donna con una malattia renale rappresenta sempre un momento critico per i possibili rischi per la madre e per il feto e per le implicazioni a breve termine che la gravidanza può indurre sul decorso della nefropatia di base, nonché sulle possibili sequele a distanza. I progressi degli ultimi 20 anni circa nella gestione degli eventi critici come la pre-eclampsia o le riaccensioni della nefropatia di base, hanno contribuito a migliorare, anche nelle donne con nefropatia, gli esiti materno-fetali. Le strategie vincenti si possono ricondurre a: counseling pre-concepimento, gravidanza possibilmente pianificata in un momento di remissione della nefropatia, buon controllo farmacologico e nutrizionale dei vari fattori di rischio e stretta sorveglianza da parte di un team multidisciplinare durante tutta la gestazione e il post-partum.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors' contribution:** All Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

- Holley JL, Schmidt RJ. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):240-245. [CrossRef PubMed](#)
- Gonzalez Suarez ML, Parker AS, Cheungpasitporn W. Pregnancy in Kidney Transplant Recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Nov;27(6):486-498. [CrossRef PubMed](#)
- Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):24. [CrossRef PubMed](#)
- Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ*. 2008;336(7637):211-215. [CrossRef PubMed](#)
- Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry Nephrology (Carlton). 2013; 18: 276-84. [CrossRef](#).
- Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-214. [CrossRef PubMed](#)
- Castanys-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, Ozanne SE, Rueda R, Schoemaker M, van der Beek EM, van Buuren S, Ong KK. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr*. 2017 Aug;106(8):1230-1238. [CrossRef PubMed](#)
- Hall M. Pregnancy in women with CKD: a success story. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(4):633-639. [CrossRef PubMed](#)
- Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):2011-2022. [CrossRef PubMed](#)
- Jungers P, Houillier P, Forget D, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet*. 1995;346(8983):1122-1124. [CrossRef PubMed](#)
- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. 2016; 29(3):277-303. [CrossRef PubMed](#)
- Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):86-99. [CrossRef PubMed](#)
- Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2587-2598. [CrossRef PubMed](#)
- Michelle A. Hladunewich MA, Melamed N, Bramham K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;89(5):995-1007. [CrossRef](#)
- Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, et al; Canadian Perinatal Surveillance System Public Health Agency of Canada. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2014;349(jul30 2):g4731. [CrossRef PubMed](#)
- Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu Z-H, Zakharova E, Levin A; World Kidney Day Steering Committee. What we do and do not know about women and kidney diseases – questions unanswered and answers unquestioned: Reflection on World Kidney Day and International Woman's Day. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3): 199-209. [CrossRef PubMed](#)
- Gonzalez Suarez ML, Kattah A, Grande JP, Garovic V. Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jan;73(1):119-130. [CrossRef PubMed](#)
- Provenzano M, Mancuso C, Garofalo C, De Nicola L, Andreucci M. Temporal variation of Chronic Kidney Disease's epidemiology. *G Ital Nefrol*. 2019;36 (2).
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della MRC in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CHARES. *G Ital Nefrol*. 2011;28:401-407. [PubMed](#)
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008–12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:806–814. [CrossRef PubMed](#)
- Documento di indirizzo per la malattia renale cronica (5.11.2014). [Online](#) (Accessed June 2024)
- National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266. [PubMed](#)
- Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol*. 2011;33(1):93-108. [CrossRef PubMed](#)
- Dao KH, Bermas BL. Systemic Lupus Erythematosus Management in Pregnancy. *Int J Womens Health*. 2022;14:199-211. [CrossRef PubMed](#)
- Mehta B, Luo Y, Xu J, et al. Trends in maternal and fetal outcomes among pregnant women with systemic lupus erythematosus in



- the United States: a cross-sectional analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(3):164e71. [CrossRef](#)
26. Gohr M, Jakobsen IM, Helmig RB, Stengaard-Pedersen K, Laurberg TB, Trolldborg A. Improved pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus: A retrospective study of pregnancies from a single centre in Denmark from 2010-2020 compared with the period 1990-2010. *Lupus*. 2022;31(10):1202-1210. [CrossRef PubMed](#)
  27. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018;7(12):552. [CrossRef PubMed](#)
  28. Zucchi D, Fischer-Betz R, Tani C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Dec; 37(4):101860. [CrossRef PubMed](#)
  29. Mehta B, Jannat-Khah D, Glaser KK, et al. Fetal and maternal morbidity in pregnant patients with Lupus: a 10-year US nationwide analysis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002752. [CrossRef PubMed](#)
  30. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun*. 2016; 74:6-12. [CrossRef PubMed](#)
  31. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus*. 2009;18(4):342-347. [CrossRef PubMed](#)
  32. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1709-1712. [PubMed](#)
  33. Moroni G, Ponticelli C. Important considerations in pregnant patients with lupus nephritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):489-498. [CrossRef PubMed](#)
  34. Silver R, Craigo S, Porter F, Osmundson SS, Kuller JA, Norton ME; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](mailto:pubs@smfm.org). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #64: systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(3):B41-B60. [CrossRef PubMed](#)
  35. Mantovani A, Baldi F. Alimentazione e gravidanza: il decalogo proposto dall'ISS. Semplici regole per non esporsi troppo. [Online](#) (Accessed June 2024)
  36. Cianciaruso B, Bellizzi V, Brunori G, et al. [Low-protein diet in Italy today: the conclusions of the Working Group from the Italian Society of Nephrology]. *G Ital Nefrol*. 2008;25(suppl 42): S54-S57. [PubMed](#)
  37. Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(7):383-392. [CrossRef PubMed](#)
  38. Fouque D, Guebre-Egziabher F. Do low-protein diets work in chronic kidney disease patients? *Semin Nephrol*. 2009;29(1): 30-38. [CrossRef PubMed](#)
  39. Esposito P, Garibotto G, Picciotto D, Costigliolo F, Viazzi F, Conti NE. Nutritional Challenges in Pregnant Women with Renal Diseases: Relevance to Fetal Outcomes. *Nutrients*. 2020;12(3): 873. [CrossRef PubMed](#)
  40. Reyes-López MA, Piccoli GB, Leone F, Orozco-Guillén A, Perichart-Perera O. Nutrition care for chronic kidney disease during pregnancy: an updated review. *Eur J Clin Nutr*. 2020; 74(7):983-990. [CrossRef PubMed](#)
  41. Wiggins KL. Nutrition care of adult pregnant ESRD patients. In: Burrowes J, ed. *Nutrition Care of Renal Patients*. 3rd ed. The American Dietetic Association; 2002.
  42. Institute of Medicine (US) and National Research Council. (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. 7, Determining Optimal Weight Gain. [Online](#) (Accessed June 2024)
  43. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3)(suppl 1):S1-S107. [CrossRef PubMed](#)
  44. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):62-71. [CrossRef PubMed](#)
  45. Hladunewich M, Hercz AE, Keunen J, Chan C, Pierratos A. Pregnancy in end stage renal disease. *Semin Dial*. 2011;24(6): 634-639. [CrossRef PubMed](#)
  46. Jain S, Schrader R, Austen L, et al. Pregnancy in women on chronic dialysis: a single-center experience. *Int J Nephrol*. 2011;2011:435151.
  47. Manisco G, Poti M, Maggiulli G, Losappio V, Vernaglion L. Pregnancy and dialysis: a review of outcomes, complications, and management. *Int J Womens Health*. 2016;8:7-85.
  48. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(suppl 3):iii111-iii118. [CrossRef PubMed](#)
  49. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2388-2404. [CrossRef PubMed](#)
  50. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han DJ, Yang WS, Park SK. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation*. 2008;85(10):1412-1419. [CrossRef PubMed](#)
  51. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol*. 2003;16(6):792-806. [PubMed](#)
  52. Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998;30(5):1732-1734. [CrossRef PubMed](#)
  53. Rowinski W; EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(90004)(suppl 4):1-67. [CrossRef PubMed](#)

# Green nephrology: verso una nefrologia eco-sostenibile

Marco Lombardi<sup>1</sup>, Franco Bergesio<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ospedale del Mugello e S.M. Annunziata, ASL Toscana Centro, Nefrologia e Dialisi, Firenze | Italy; Editor in Chief, Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi, Firenze - Italy

<sup>2</sup>Consultant nephrologist, Firenze - Italy

Il termine “Green Nephrology” è diventato di uso comune e si riferisce a un approccio al trattamento dell’insufficienza renale cronica che mira a ridurre l’impatto ambientale della terapia. È un tema che ci sta molto a cuore e per il quale investiamo tempo e risorse. Gli anni più recenti hanno testimoniato una crescita della rilevanza di questo tema.

Nel 2020, per contribuire alla necessità di sollecitare la classe medica all’importanza del proprio contributo nei confronti della salvaguardia del pianeta, il GCND inaugurava una sezione dedicata al Pianeta: “GCND per il Pianeta”.

Sempre nel 2020, Giorgina Piccoli a nome dei Gruppo di Progetto (GdP) della Terapia conservativa e della Dialisi Peritoneale della Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha pubblicato l’articolo “Green Nephrology and eco-dialysis: a position statement by the Italian society of Nephrology” (1) con cui la SIN riconosceva ufficialmente l’importanza del problema ambientale e il contributo non marginale dato dai sistemi sanitari alla produzione di gas serra. In quest’ambito, la dialisi ha un ruolo centrale poiché richiede un elevato consumo di risorse, come acqua ed energia, e genera una grande quantità di rifiuti, soprattutto plastica monouso e sostanze chimiche utilizzate nella purificazione dell’acqua. Obiettivo dell’articolo era quello di favorire una crescente consapevolezza di tutti gli operatori coinvolti al fine di promuovere tutte le iniziative necessarie a ridurre l’impatto ambientale delle cure rivolte ai nostri pazienti.

Nel 2021 la SIN ha accolto la nostra proposta di istituire un nuovo GdP chiamato “Green Nephrology e contrasto al cambiamento climatico” con l’esplicito obiettivo di promuovere la conoscenza delle conseguenze sulla nostra salute, in particolare su quella del rene, dell’inquinamento e del cambiamento climatico, e di favorire la riduzione dell’impatto ambientale delle nostre cure, dialisi *in primis*.

Fin da subito, il GdP ha promosso la collaborazione e la partecipazione di tutti gli operatori del settore, coinvolgendo quindi infermieri e tecnici di dialisi fino agli stessi pazienti e caregivers, senza escludere le aziende impegnate a costruire *devices* per la dialisi e per la nefrologia.

Il GdP ha promosso tramite la SIN diverse attività, tra cui una survey (2) e il coordinamento di due seminari all’interno dei congressi nazionali. Le attività del GdP sono visibili e consultabili assieme alla letteratura più recente sull’argomento sul sito SIN, nello spazio dedicato ai GdP ([Online](#)) dove sono disponibili anche gli interventi principali del 1° Convegno Green Nephrology: Sostenibilità in nefrologia, tenutosi nel novembre del 2023.

Il GCND vuol essere uno degli “strumenti” del GdP a supporto della Green Nephrology, per promuovere i principali temi inerenti alla sostenibilità ambientale in dialisi e la conoscenza delle modalità per implementarla, non solo tra i nefrologi ma anche tra i tecnici, gli infermieri di dialisi e gli stessi pazienti (storica è la collaborazione tra il GCND ed alcune

## – GdP Green Nephrology e contrasto al cambiamento climatico

### Coordinatore

Franco Bergesio

### Segretario

Marco Lombardi



FIGURA 1 - Gruppo di progetto della SIN.

Received: September 23, 2024

Accepted: September 25, 2024

Published online: October 7, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Lombardi

email: [lombardim@tin.it](mailto:lombardim@tin.it)



associazioni di pazienti come - in rigoroso ordine alfabetico - AIAF, AIRP, ANED, per citarne alcune).

Un ruolo fondamentale, però, in questo importante e complesso processo di innovazione, è rappresentato dalle aziende. È proprio l'industria che studia, sviluppa, produce materiali e tecnologie per la nefrologia e la dialisi. Ed è per rendere comprensibile ad un numero sempre più ampio di persone il ruolo della tecnologia, che le principali aziende sono state invitate, direttamente dal coordinatore e dal segretario del GdP della SIN, a presentare sul GCND le proprie tecnologie e proposte per una dialisi più sostenibile ed ecologica.

Desideriamo quindi estendere l'invito a chiunque desideri comunicare, attraverso il GCND, la propria attività nella dialisi eco-sostenibile.

Ringraziamo sin da ora tutte le aziende e gli autori che hanno dedicato tempo a questa iniziativa, che contribuirà a consolidare un approccio più rispettoso del pianeta e della salute dei pazienti.

---

## Referenze

1. Piccoli GB, Cupisti A, Aucella F, et al; On the Behalf of Conservative treatment, Physical activity and Peritoneal dialysis project groups of the Italian Society of Nephrology. Green nephrology and eco-dialysis: a position statement by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2020;33(4):681-698. [CrossRef PubMed](#)
2. Alfano G, Bergesio F, Lombardi M, et al; Project Group on Green Nephrology of the Italian Society of Nephrology. Eco-dialysis in Italy: where are we? National survey on the eco-sustainability of dialysis across Italian dialysis centers. *J Nephrol.* 2024;37(3): 781-784. [CrossRef PubMed](#)



# Il trattamento renale sostitutivo extracorporeo e la sostenibilità ambientale: punto di vista del produttore di tecnologie

Paolo Scanavacca<sup>1</sup>, Alessandro Corsi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Water Treatment & Home HD, B. Braun Avitum Italy S.p.A., Mirandola (MO) - Italy

<sup>2</sup>Active Medical Device HD, B. Braun Avitum Italy S.p.A., Mirandola (MO) - Italy

## Extracorporeal renal replacement treatment and environmental sustainability: the point of view of the technology manufacturer

Healthcare contributes significantly to resource depletion and greenhouse gas emissions; this is because the production, transportation, use and waste disposal of the necessary products are involved. Since renal replacement treatment has a big impact in this context, all the community involved in this sector should have a clear policy and a full awareness on the conservation of the environment and its sustainability. The products of HD technologies are looking forward the future to take part in this awareness.

**Keywords:** Environment, Hemodialysis, Sustainability

## Introduzione

L'assistenza sanitaria contribuisce in modo significativo all'esaurimento delle risorse e alle emissioni di gas serra, a causa della produzione, del trasporto, dell'uso e dello smaltimento dei prodotti utilizzati.

Uno studio recente (1) ha dimostrato che l'impatto ambientale derivante dall'assistenza sanitaria è compreso tra l'1% e il 5% del totale e in alcuni paesi rappresenta addirittura oltre il 5% del carico nazionale (2).

Dal momento che il trattamento renale sostitutivo ha un grosso impatto in questo contesto, tutta la comunità coinvolta in questo settore dovrebbe avere una policy chiara e una piena consapevolezza per migliorare la sostenibilità ambientale del trattamento dialitico.

Questo tema va gestito in team e comporta un atteggiamento coeso e consapevole di tutte le figure professionali coinvolte.

Diverse società scientifiche del settore sono infatti molto sensibili a questo tema e questo è evidente anche andando a visitare i loro siti istituzionali (3-5).

La società EDTNA/ERCA ha pubblicato una guida pratica scaricabile on-line per tenere alta l'attenzione sull'impatto ambientale in dialisi durante il lavoro quotidiano (6,7); nella guida sono raccolte alcune raccomandazioni pratiche che mirano a suggerire al personale della dialisi definite procedure e specifici comportamenti da tenere al fine di stabilire piani strategici efficaci e di successo per migliorare l'attenzione all'ambiente nel mondo sanitario.

L'aspetto di sostenibilità ambientale deve essere ovviamente esteso anche ai produttori e ai fornitori di tecnologie. Aziende produttrici di materie prime stanno mettendo in pratica processi e sistemi per il riciclo delle plastiche, con l'obiettivo di "riutilizzarle" nel processo lavorativo di produzione da cui provengono (8).

Analizzando nel particolare la dialisi, possiamo sicuramente soffermarci sugli aspetti "energivori", quali consumi di acqua, consumi elettrici, plastiche da smaltire e rifiuti ospedalieri da gestire.

Dal punto di vista delle tecnologie passiamo ora ad approfondire il concetto di sostenibilità, dividendo per macro-argomenti quali:

- ✓ apparecchiatura per dialisi: consumi (energia-acqua), disinfezione, apparecchiatura, peso per il trasporto;
- ✓ materiale disposable (dializzatori, linee ematiche, cartucce di bicarbonato, sacche acide, aghi, siringhe, accessori): produzione, sterilizzazione, trasporto, smaltimento, imballi e svuotamento automatico del disposable utilizzato;
- ✓ tecnologie moderne: sistemi di produzione di concentrati acidi centralizzati e impianti di osmosi.

**Received:** August 11, 2024

**Accepted:** September 12, 2024

**Published online:** October 9, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Corsi

email: [alessandro.corsi@bbraun.com](mailto:alessandro.corsi@bbraun.com)



## Per migliorare la sostenibilità ambientale del trattamento renale sostitutivo

L'apparecchiatura da dialisi sin dalla sua progettazione deve garantire il massimo della compatibilità ambientale a partire dalla possibilità di riciclare l'apparecchiatura a fine vita.

A questo scopo alcune caratteristiche delle apparecchiature per emodialisi di B.Braun, denominate Dialog IQ, sono dedicate alla "sostenibilità ambientale", quali la scocca dell'apparecchiatura in materiale riciclabile. L'apparecchiatura esce di serie con uno scambiatore di calore ad alta efficienza che permette di recuperare energia termica dal liquido di dialisi esausto; il sistema di disinfezione consigliato e validato è il ciclo citro-termico che rispetta il più possibile l'ambiente. Infine, la Dialog IQ, in caso di mancanza di energia elettrica dalla rete ospedaliera, continua a gestire la circolazione extracorporea per un tempo tra i 20-30 minuti, grazie alla batteria tampone. Questo può garantire un risparmio di energia, acqua e costi del materiale dovuti a un fermo totale.

Per quanto riguarda il materiale disponibile, che va a impattare sul peso e sul tipo di rifiuti speciali ospedalieri da smaltire, occorre considerare che il circuito ematico extracorporeo è stato progettato per essere a basso volume di riempimento e a ridotto peso di plastiche da smaltire. Inoltre, il materiale utilizzato è DEHP free e sterilizzato a raggi beta. Gli imballi sono fatti soprattutto in materiale riciclabile (imballo primario buste: carta/film separabile; imballo secondario o multiplo IFU (carta, cartone e/o scatole di cartone).

Occorre a questo punto soffermarsi sulle altre tecnologie di impatto ambientale quali quelle per la produzione centralizzata di concentrati acidi e le apparecchiature di osmosi.

### Concentrati acidi centralizzati

Per l'aspetto di sostenibilità, è da preferire, almeno per la concentrazione acida più comunemente utilizzata, il ricorso all'utilizzo dei sistemi di preparazione centralizzata delle soluzioni; B.Braun propone un sistema innovativo, Ecomix (Fig. 1),

che utilizza una cartuccia di sali in polvere (Ecocart) per preparare in sito circa 650 L di concentrato acido. Ecomix presenta molteplici vantaggi poiché utilizza un concentrato acido in polvere secca in un contenitore dotato di ruote (Ecocart), che poi viene ritirato e riutilizzato e quindi vi è la garanzia di non avere nessun residuo di plastiche da smaltire come invece avviene con le sacche acide. Con una cartuccia si riescono a preparare circa 650 L di concentrato acido; questo permette risparmio di spazio in magazzino e soprattutto risparmio di CO<sub>2</sub> emessa per i trasporti su gomma.

Ecomix consente anche di produrre concentrato acido contenente citrato, con risvolti clinici importanti per il paziente emodializzato.

Infine, dal momento che viene utilizzato tutto il concentrato prodotto, si evita lo smaltimento del residuo delle sacche acide, con evidente impatto ambientale.

### Impianti di osmosi

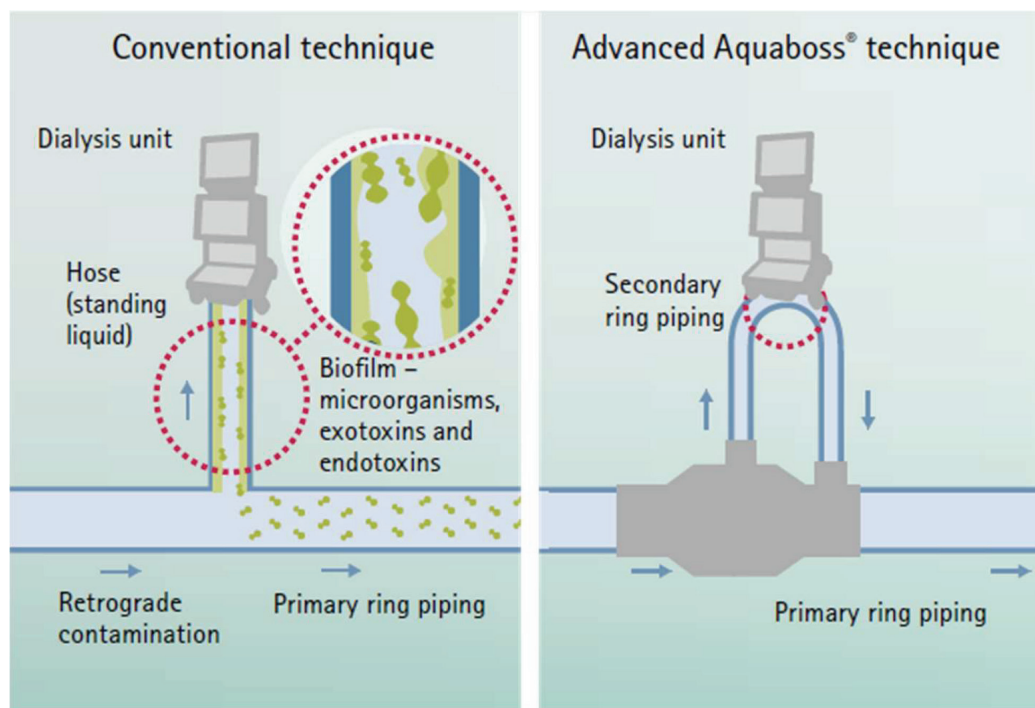
Infine possiamo ad analizzare l'impianto di Bi-osmosi che è il principale sistema a cui imputare il consumo di acqua in un centro dialisi e che partecipa in maniera consistente anche al consumo di energia elettrica, di residui di disinfettante da smaltire e così via.

Il sistema di osmosi Aquaboss di B.Braun avvia in automatico il recupero del permeato di ritorno dall'anello che viene raccolto insieme al rigetto delle membrane dei due stadi di depurazione, garantendo così un risparmio idrico maggiore del 40% rispetto agli impianti classici; durante le pause notturne programmate o nei giorni festivi dove la dialisi non è operativa, in automatico il sistema avvia a circuito chiuso dei lavaggi ad alta velocità del loop con consumo idrico pari a zero e temporizzabili con programma automatico.

Inoltre, l'alimentazione di acqua osmotizzata all'apparecchiatura di dialisi viene garantita da un loop secondario certificato come "medical device", nel quale il permeato è sempre in circolo in serie con l'anello di distribuzione, garantendo



**FIGURA 1** - Sistema Ecomix per la produzione e la distribuzione della parte acida del bagno di dialisi.



**FIGURA 2** - Loop secondario dispositivo medico di collegamento tra l'anello di distribuzione dell'acqua osmotizzata e la macchina di dialisi.

standard elevatissimi di qualità. Questo “loop secondario” è resistente fino a 300 °C, garantisce un passaggio continuo di acqua osmotizzata anche a monitor spento e partecipa quindi alla disinfezione del loop di distribuzione; questo evita la necessità di accensione delle macchine di dialisi durante la sanificazione dell'anello annullando perciò i consumi di acqua e di energia elettrica che sarebbero utilizzati dai monitor di dialisi se accesi (Fig. 2).

Le membrane osmotiche sono contenute in vessel di acciaio senza punti di ristagno che, grazie a un sistema esclusivo (back washing), permettono il lavaggio trasversale o controcorrente delle membrane e ne garantiscono la qualità costante e un maggiore tempo di vita, riducendo così anche la necessità di lavaggi periodici di sanificazione e disincrostazione delle membrane con prodotti chimici che andrebbero ancora una volta a contribuire all'impatto ambientale.

Infine, viene proposto anche un innovativo sistema di sanificazione chemical free che garantisce la pulizia e la disinfezione di tutta la catena dei dispositivi medici, sia le membrane di osmosi dei due stadi filtranti sia l'anello di distribuzione sia il loop secondario. La generazione della sanificazione termica avviene tramite sistema “in line” che porta a temperatura il sistema senza necessità di “serbatoio con accumulo”. Perciò il consumo elettrico per la sanificazione termica è inferiore dell'85% rispetto a sistemi che utilizzano “serbatoi di pre-riscaldamento”.

## Conclusioni

Le piattaforme tecnologiche di B.Braun, Dialog IQ, Ecomix e Aquaboss, rappresentano una famiglia di dispositivi medici progettati per rispondere al meglio ai pillar della “Green Nephrology”, con lo scopo di associare all'innovazione tecnologica lo sviluppo di sistemi per il risparmio dei consumi idrici ed energetici, per ridurre l'emissione di CO<sub>2</sub> nei trasporti, per

ridurre gli spazi occupati nei magazzini ospedalieri e per minimizzare la produzione di rifiuti ospedalieri. Per ulteriori informazioni sulla politica di sostenibilità ambientale del gruppo B. Braun, visitare il sito (9).

## Disclosures

**Conflict of interest:** Paolo Scanavacca and Alessandro Corsi are employees of B.Braun Avitum Italy SpA.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors contribution:** Authors contributed equally to this manuscript.

## Bibliografia

1. Lenzen M, Malik A, Li M, et al. The environmental footprint of health care: a global assessment. *Lancet Planet Health*. 2020;4(7):e271-e279. [CrossRef PubMed](#)
2. Barraclough KA, Agar JWM. Green nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):257-268. [CrossRef PubMed](#)
3. ERA-Leading European Nephrology. Sustainable Nephrology Task Force. Online (Accessed August 2024) [Online](#)
4. Società Italiana di Nefrologia (SIN). Green Nephrology. [Online](#) (Accessed August 2024).
5. EDTNA/ERCA. Sustainability. [Online](#) (Accessed August 2024).
6. Kastl J., Pancirova J. Environmental Guidelines for Dialysis: A Practical Guide to Reduce the Environmental Burden of Dialysis. [Online](#) (Accessed August 2024).
7. Pancirova J, Golland J, eds. Green Excellence in dialysis. [Online](#) (Accessed August 2024).
8. Vanholder R, Agar J, Braks M et al. The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 May 4;38(5):1080-1088. [CrossRef PubMed](#)
9. B. Braun. Sustainable Renal Care: How dialysis is going green. [Online](#) (Accessed August 2024).

# La sostenibilità ambientale e la dialisi: il ruolo dei professionisti sanitari e delle tecnologie

Federica Lima<sup>1</sup>, Alessandro Pizzo<sup>2,3</sup>, Francesca Olivari<sup>4</sup>, Guido Giordana<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Global Market Access & Health Economics, Fresenius Medical Care, Bad Homburg - Germany

<sup>2</sup>Country Nursing Manager NephroCare - Italy

<sup>3</sup>Vicepresident, Società Infermieri Area Nefrologica (SIAN) - Italy

<sup>4</sup>ESG Strategy and Communication Analyst, Fresenius Medical Care - Italy

<sup>5</sup>Head of Health Economics Market Access and Product Management, Fresenius Medical Care - Italy

## ABSTRACT

### Sustainability and dialysis: The 4 main points for a green dialysis

Dialysis represents a big challenge for the environmental sustainability, because it is bound to high consumption of water and electricity, hazardous waste incineration and subsequent greenhouse gas emissions. In recent years, it has been recognized the urgent need to preserve our environment together with the people's health, starting from making dialysis greener. This awareness has led to a new paradigm in the history of dialysis, the concept of *Green Nephrology*. The Italian Society of Nephrology published in 2020 a Position Statement with ten affordable actions with the aims to increase awareness, propose joint actions and coordinate industrial/social interactions. Starting from these, there are four key points to pave the way for environmental sustainability: 1) Sustainable technologies (i.e., machines, filters, water treatment systems, acid concentrates, lighter materials, electronic patient record); 2) Green dialysis centers; 3) Environmental improvement projects, using tools to define targets and their monitoring; 4) Nursing role, as the nurse is the main environmental sustainability promoter. To achieve *Green Nephrology* a partnership between all the stakeholders of the healthcare system is necessary. Since the growing awareness of the problem and the existence of ways to solve it, it's time to act and the effective way to do this is to implement all the solutions provided in this article in an immediate future.

**Keywords:** Dialysis, Environmental sustainability, *Green Nephrology*, Waste reduction, Water consumption

## Introduzione

La dialisi è una terapia salvavita, tuttavia l'associazione con il consumo elevato di acqua e di energia, nonché con la produzione di rifiuti, la rendono un trattamento con un impatto ambientale superiore alla media (1).

È necessario, quindi, sviluppare e applicare alcune misure che rendano la dialisi maggiormente sostenibile pur mantenendone l'efficacia clinica (1).

Uno dei primi strumenti utilizzati per trattare il problema della sostenibilità ambientale in dialisi è la *Green Nephrology*. Quest'ultima si concentra sull'analisi di tutti quei fattori che comportano la produzione di CO<sub>2</sub> durante le attività di dialisi, con l'obiettivo principale di ridurre la produzione e contemporaneamente sulla riduzione del consumo delle risorse, in

particolare acqua ed energia, e sulla produzione di rifiuti (2). Nasce, infatti, come risposta alla crescente consapevolezza ambientale in un mondo in cui la green economy rappresenta sempre di più un investimento sul futuro (3).

La *Green Nephrology* non implica soltanto l'implementazione di procedure sostenibili in dialisi, ma anche la formazione del personale sanitario circa un uso consapevole di tali procedure e il monitoraggio dei progressi per identificare eventuali opportunità di miglioramento (4).

Nel corso del tempo il concetto si è evoluto e sono state sviluppate Linee Guida e iniziative, per poter integrare la sostenibilità ambientale nella gestione dell'insufficienza renale cronica (5). A livello internazionale, Gauly et al., 2021, riportano alcuni esempi di innovazioni tecnologiche per una dialisi ecosostenibile (1). Allo stesso tempo, Vanholder et al., 2022, propongono alcune potenziali soluzioni e raccomandazioni legate alla *Green Nephrology*, dal momento che esiste una stretta correlazione tra impatto ambientale e insufficienza renale cronica (5).

A livello nazionale, la Società Italiana di Nefrologia (SIN) ha pubblicato nel 2020 il Position Statement (3) in cui vengono individuate dieci azioni possibili per ridurre l'impatto ambientale nella cura dei pazienti nefropatici, tra cui il riuso

Received: May 13, 2024

Accepted: September 4, 2024

Published online: October 16, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Guido Giordana

email: [guido.giordana@freseniusmedicalcare.com](mailto:guido.giordana@freseniusmedicalcare.com)



di materiale ospedaliero, il riciclo di materiali e l'introduzione di criteri ambientali nella valutazione delle macchine per dialisi e dei fornitori. Tali azioni riflettono l'importanza di un approccio olistico basato sul principio delle 3R (ridurre, riusare, riciclare) per minimizzare l'impatto ambientale e ottimizzare l'utilizzo delle risorse (3). Tuttavia, l'implementazione di tali approcci in dialisi rimane limitata.

Questo articolo si focalizza su quattro dimensioni chiave della sostenibilità ambientale in dialisi: le tecnologie, i centri dialisi sostenibili, l'importanza di avere un progetto di miglioramento ambientale e il ruolo del personale sanitario. L'obiettivo è quello di proporre soluzioni pratiche che possano concretamente contribuire all'ecosostenibilità della dialisi, oltre che alla salute ambientale del pianeta.

## La dialisi e la sostenibilità ambientale

La dialisi è una terapia salvavita. Si tratta, infatti, di un trattamento sostitutivo renale che ha l'obiettivo di rimuovere, attraverso la filtrazione del sangue, le tossine, i prodotti di scarto e i liquidi in eccesso. Inoltre, assicura l'equilibrio di determinate sostanze nel sangue quali, per esempio, potassio, sodio, calcio, fosforo e bicarbonato (6).

La dialisi, rispetto ad altre terapie, è associata a elevati consumi di acqua e di elettricità, a un'elevata produzione di rifiuti e al loro relativo smaltimento, a loro volta responsabili dell'emissione di gas serra. Il consumo di acqua e di elettricità e la produzione di rifiuti sono considerati tre elementi cruciali della sostenibilità ambientale (7,8).

Sono passati due decenni ormai dal primo articolo dove si parlava espressamente di *Green Nephrology* (9), di uso e di riuso consapevole delle risorse naturali. Da allora molto si è discusso e diffuso, nell'ambito nefrologico, creando una sempre crescente consapevolezza di poter (e dover) giocare un ruolo anche in dialisi.

A oggi, il tema della sostenibilità ambientale è diventato centrale non solo nei tavoli di discussione circa l'uso consapevole delle risorse, ma anche nelle normative che regolano la produzione, l'utilizzo e lo smaltimento dei medical device così come nei processi di acquisto, attraverso criteri di selezione che tengono conto di performance ambientali nei punteggi di qualità o di vendor rating (processo che permette di valutare con precisione l'idoneità di un'azienda a fornire determinati prodotti e servizi).

Le normative che regolano la sostenibilità ambientale si dividono in mandatorie e volontarie. Tra le **mandatorie**, a livello europeo, vi sono: il *Green Deal* (2019), il nuovo programma dell'Unione Europea che mira a rendere l'Europa neutrale dal punto di vista climatico entro il 2050 e a ridurre le emissioni di gas serra del 55% entro il 2030 (10), la *REACH Regulation (EC) 1907/2006*, una normativa integrata per la registrazione, la valutazione e l'autorizzazione delle sostanze chimiche, che mira ad assicurare un maggiore livello di protezione della salute umana e dell'ambiente (11), la norma *ISO 14001*, che include le Linee Guida per la creazione di un sistema di gestione ambientale (SGA), e la norma *ISO 50001:2018*, considerata lo standard internazionale per i sistemi di gestione dell'energia. Tra le **volontarie**, la certificazione *Nordic Swan Ecolabel* è conosciuta come una delle

più severe al mondo; quest'ultima mira a ridurre l'impatto ambientale derivante dalla produzione e dal consumo di beni (12).

Come già menzionato, la sostenibilità ambientale è diventata parte integrante anche dei processi di acquisto dei medical device. Lo scenario internazionale fornisce alcuni esempi. Il primo fra tutti è l'*EU Public Procurement Directive (2014)*, in cui le dimensioni ambientali e sociali sono state integrate nel quadro normativo che regola gli appalti pubblici (13).

Il secondo è quello della Gran Bretagna. Nel marzo 2022, il National Health Service ha pubblicato una normativa che assegna alla sostenibilità ambientale un peso pari al 10% nel processo di acquisto di beni e servizi (14). Infine, c'è l'esempio dell'Australia, che, al centro del suo quadro normativo, sottolinea l'importanza di bilanciare gli impatti economici, ambientali e sociali e di mantenere i requisiti di governance che soddisfano i valori e le aspettative dell'organizzazione e della comunità (15).

A livello nazionale, l'articolo 57 comma 2 del Decreto Legislativo 36/2023 rende mandatoria l'applicazione dei Criteri Ambientali Minimi (CAM) per l'intero valore dell'importo della gara. I CAM sono i requisiti ambientali definiti per le fasi di acquisto, con l'obiettivo di individuare la soluzione progettuale, il prodotto o il servizio migliore per l'ambiente, considerando la disponibilità di mercato. Ciò permette di diffondere tecnologie e prodotti preferibili sotto il profilo ambientale, inducendo gli operatori economici a rispondere alle richieste della pubblica amministrazione in tema di acquisti sostenibili (16).

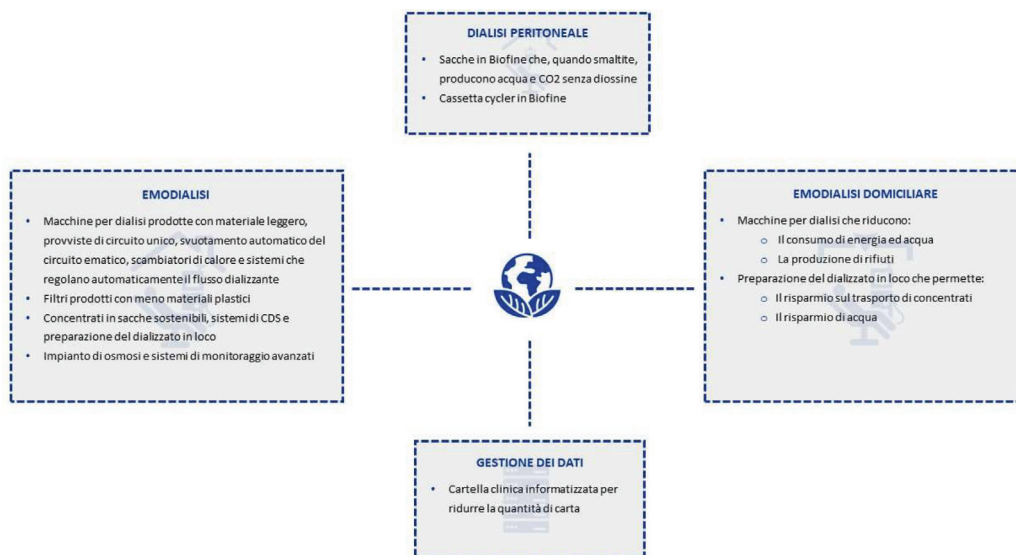
Da qui emerge chiaramente che le principali dimensioni della sostenibilità ambientale su cui ci si deve focalizzare in dialisi sono: le tecnologie sostenibili, i centri dialisi sostenibili, l'importanza di avere un progetto di miglioramento ambientale e il ruolo del personale sanitario, in particolare dell'infermiere. Nei prossimi paragrafi verranno forniti esempi e approcci per ognuna di queste dimensioni.

## Le tecnologie Fresenius Medical Care al servizio dell'ambiente

Al fine di poter soddisfare i diversi requisiti richiesti, è necessario applicare strategie concrete ed efficienti. Il primo elemento da considerare sono le tecnologie, misurate lungo il Life Cycle Assessment (LCA). Il LCA è una metodologia standardizzata che quantifica l'impatto ambientale di una tecnologia o di un servizio lungo tutto il suo ciclo di vita (17).

Saalem et al., 2023, hanno dimostrato che l'emodialisi presso il centro, rispetto alla dialisi peritoneale, ha un impatto ambientale più elevato lungo il LCA. Il trasporto, i prodotti monouso, l'energia elettrica e i rifiuti sono considerati i fattori che più influiscono sull'emissione di CO<sub>2</sub> (17). Tuttavia, attraverso l'utilizzo di tecnologie ecosostenibili, è possibile ridurre l'impatto (Fig. 1).

Un esempio è rappresentato dalle macchine per dialisi (come la 6008CAREsystem), che includono: a) componenti prodotti con materiale leggero, privo di plastificanti (come il Biofine®, un materiale composto da 7 strati, uno di acqua e gli altri di poliolefine, essenzialmente polipropilene (PP)) (1,18); b) un circuito unico per tutti i trattamenti (all-in-one



**FIGURA 1** - Overview delle tecnologie ecosostenibili in dialisi.

cassette) (1,18), che permette di ottimizzare lo spazio; c) sistemi di svuotamento automatico del circuito ematico, che contribuiscono ad alleggerire l'ammontare dei rifiuti prodotti dal centro dialisi (1,18); d) uno scambiatore di calore, che impiega l'energia del dialisato di scarico per riscaldare l'acqua in ingresso nel circuito idraulico, permettendo la riduzione del consumo di energia (19); e) sistemi in grado di regolare in maniera automatica il flusso di soluzione dializzante in base al flusso sanguigno, riducendo così il consumo di acqua (come l'Autoflow) (20).

Nel caso dei filtri, l'utilizzo di materiali più leggeri (come il polipropilene) per la produzione dell'housing filtro fa sì che quest'ultimo risulti più leggero, sia prodotto utilizzando meno risorse e abbia uno smaltimento con un minore impatto ambientale (come FX CorAL e FX CorDiax) rispetto ai vecchi filtri con housing in policarbonato (21-23).

Un altro elemento essenziale nel trattamento dialitico è l'acqua. Dai dati pubblicati in letteratura si evince che il consumo totale di acqua per trattamento di emodialisi effettuato presso un centro è pari a 320-500 L (19,23-25). Inoltre, a seconda dell'efficienza dell'impianto di osmosi inversa, il 20-75% dell'acqua può essere rigettato dall'impianto di purificazione dell'acqua (1,4,26). Di conseguenza, è essenziale adottare strategie e tecnologie volte a ridurre il consumo di acqua. Bendine et al., 2020, riportano che l'implementazione di tecnologie ecosostenibili per il trattamento dell'acqua (come l'AquaA), di sistemi di reportistica strutturati, di training e di audit regolari al personale sanitario ha permesso di ridurre il consumo di acqua del 50% (4). Risultati simili sono stati ottenuti da Garcia-Lorenzo et al., 2021 (27). Ciò evidenzia che, oltre alle tecnologie, è fondamentale implementare adeguati sistemi di monitoraggio insieme a training e audit per il personale sanitario.

Infine, anche i concentrati acidi hanno subito miglioramenti in termini di sostenibilità ambientale con l'introduzione di alternative ai tradizionali canister di plastica, come

le sacche con un minore impatto ambientale, che richiedono meno materie prime ed energia per la produzione, riducendo così il volume dei rifiuti (come la Smartbag CA) (1). Il volume elevato di tali sacche (300 L) ne consente l'utilizzo con i Sistemi di Distribuzione Centralizzata (CDS) del concentrato acido alle postazioni dei pazienti, generando una riduzione della quantità di plastica e di spreco di dialisato. Ulteriori soluzioni consentono di preparare il concentrato acido direttamente all'interno del centro (come il Granumix). In merito a ciò, Perinetti et al., 2022, hanno riportato risultati interessanti. L'implementazione di una doppia osmosi inversa di ultima generazione, di un sistema CDS di distribuzione dei concentrati acidi e di macchine per dialisi dotate di Autoflow ha permesso un consumo quasi dimezzato di acqua ultrapura (risparmiando circa 6,000 €), una riduzione di ¼ del dialisato e lo smaltimento di 50 Kg di rifiuti ad esso legati contro i 670 Kg previsti diversamente, considerando 7.670 trattamenti nel 2021 (28).

Di Chiaro et al., 2024, hanno evidenziato che l'impiego del sistema di preparazione del concentrato acido Granumix insieme al CDS ha prodotto una riduzione dell'80% dei rifiuti generati, dell'80% della soluzione acida da smaltire e del 54% dei pesi movimentati dagli operatori (29).

Nell'ambito delle terapie domiciliari, in dialisi peritoneale vi sono aspetti legati ai prodotti ecosostenibili.

Le sacche in Biofine® rappresentano la soluzione principale. Il Biofine è un materiale sviluppato da Fresenius Medical Care nel 1996, che consiste in polimeri costruiti con atomi di idrogeno e carbonio (poliolefine), estrusi in un materiale multistrato. Essendo privo di polivinilcloruro (PVC) e plastificanti, quando smaltito, il Biofine genera acqua e anidride carbonica senza diossine, consentendone anche il riciclo (1,30). Oltre alle sacche per dialisi peritoneale, vi sono sistemi per la dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) (come il sistema stay safe) che hanno anche i componenti in Biofine (30). Robert B. et al., 2019, hanno riportato che, per un paziente in

CAPD, circa 88 Kg di rifiuti all'anno potrebbero essere evitati con le sacche in Biofine rispetto ai prodotti in PVC (31).

Infine, nell'ambito dell'emodialisi domiciliare, le nuove macchine per dialisi si sono evolute in direzione di una riduzione dell'impatto ambientale. Gaulty et al., 2021, hanno riportato che il sistema NxStage System One, Fresenius Medical Care, ha rivelato una potenziale riduzione delle emissioni di CO<sub>2</sub> di circa il 70% rispetto alle macchine standard per emodialisi domiciliare (1). Questo grazie a un minor consumo di energia per il funzionamento del sistema, a una purificazione dell'acqua più efficiente, a un'ulteriore riduzione del consumo di acqua, a trattamenti a basso volume di dialisato e, di conseguenza, a un minor volume di concentrati di dialisato (1). Sempre in emodialisi domiciliare, Nair et al., 2019, hanno riportato che sono state realizzate tecnologie in grado di preparare il dialisato in loco (come il PureFlow SL) non solo evitando il trasporto di interi bancali a settimana ma anche lasciando più spazio libero al domicilio e riducendo il consumo di acqua rispetto ai tradizionali sistemi, senza compromettere la qualità del trattamento (32).

La pubblicazione evidenzia che, nonostante una maggiore frequenza nel trattamento rispetto alle macchine tradizionali, NxStage System One con PureFlow SL è associato a benefici in termini di utilizzo di acqua e di energia elettrica, ma anche di risparmio sul trasporto di concentrati. Confrontando NxStage System One con PureFlow SL con macchine per emodialisi standard, il risparmio di litri di acqua all'anno è di circa l'87,7%. Per quanto riguarda l'energia elettrica, NxStage System One con PureFlow SL porta un risparmio del 77% di kWh a settimana (considerando 6 trattamenti) rispetto ai consumi settimanali delle macchine tradizionali (considerando 3 trattamenti). Infine, il risparmio di litri all'anno per paziente nel trasporto di concentrati acidi è del 51% circa (32).

Un contributo alla performance del centro dialisi è dato dalla cartella clinica informatizzata (come il Therapy Data

Management System, TDMS), che ha assunto un ruolo sempre più importante. Quest'ultima, infatti, risulta essere una soluzione flessibile in grado di ridurre il tempo di lavoro amministrativo da parte del personale sanitario (33), ma anche il consumo di carta. Su un network di più di 600 centri dialisi, è stato calcolato che l'utilizzo di tale soluzione per i pazienti in dialisi potrebbe far risparmiare circa 1.000 alberi all'anno (34).

Per un centro di medie dimensioni, con circa 40 pazienti in emodialisi e 70 in dialisi peritoneale, sono stati recentemente calcolati il potenziale impatto ambientale (in termini di rifiuti prodotti, di consumo di energia, di acqua e di emissione di CO<sub>2</sub>) e l'impatto economico generati dall'implementazione delle tecnologie ecosostenibili di Fresenius Medical Care. Sono stati quindi considerati due scenari: scenario "As Is" e scenario "To Be". Nello scenario *As Is*, il centro utilizza: 4 diverse tipologie di macchine da dialisi; sacche per concentrati acidi da 4,5 L; impianto datato (circa 15 anni) per il trattamento dell'acqua; filtri in policarbonato; linee ematiche in PVC; sacche per dialisi peritoneale non in Biofine e nessun sistema per la cartella clinica informatizzata. Nello scenario *To Be*, il centro introduce nuove tecnologie ecosostenibili come: la macchina da dialisi (6008 CAREsystem), filtri non in policarbonato (FX CorAL e FX CorDiAx), il 6008 CAREset e un nuovo sistema per il trattamento dell'acqua (AquaA); un sistema per la produzione in loco e la distribuzione del concentrato (Granumix e CDS); sacche per la dialisi peritoneale in Biofine® e un sistema per la cartella clinica elettronica (TDMS). La Tabella 1 riporta il potenziale impatto ambientale (risparmiando per anno 8.132 kg di rifiuti prodotti, 26.707 Kw di consumo di energia, 3.840 m<sup>3</sup> di acqua e 44.901 emissioni di CO<sub>2</sub>) ed economico (risparmiando per anno 30.572 euro) successivo all'introduzione delle tecnologie ecosostenibili di Fresenius Medical Care.

**TABELLA 1** - Potenziale impatto ambientale con tecnologie fresenius medical care. Centro di medie dimensioni con 40 pazienti in emodialisi e 70 pazienti in dialisi peritoneale

	<b>RIFIUTI<sup>a</sup> Kg/anno</b>	<b>ENERGIA<sup>b</sup> kW/anno</b>	<b>ACQUA<sup>c</sup> m<sup>3</sup>/anno</b>	<b>CO<sub>2</sub> Kg/anno</b>	<b>EURO €/anno</b>
<b>Macchine per dialisi (6008 CAREsystem)</b>	n.a.	-22.707	-270	-2.990 (energia elettrica)	-6.812 (energia)
<b>Impianti trattamento acqua (Water Treatment System)</b>	n.a.	-4.000	-3.600	n.a.	-1.380 (energia) -15.000 (acqua)
<b>Produzione e distribuzione del concentrato acido (Granumix)</b>	<u>Urbani</u> : -1.248 (+160 cartoni)	n.a.	+30 (produzione di concentrati)	-3.500*	+120 (produzione di concentrati)
<b>Consumabili (filtri e linee ematiche)</b>	<u>Speciali</u> : -3.180	n.a.	n.a.	-5.903	-6.360/-9.000
<b>Sacche dialisi peritoneale</b>	-3.864	n.a.	n.a.	-32.508	

Kg: chilogrammi; kW: chilowatt; m<sup>3</sup>: metri cubi.

<sup>a</sup>Calcolato considerando 2 €/Kg.

<sup>b</sup>Calcolato considerando 0,3 €/kWh.

<sup>c</sup>Calcolato considerando 4,15 €/m<sup>3</sup>.

\*Calcolato con Microsoft Copilot considerando 28 m<sup>3</sup> di sacche per 500 Km.

## I centri dialisi ecosostenibili

Quest'ultimo esempio ci porta a riflettere sull'importanza di un centro ecosostenibile. Le tecnologie ecosostenibili sono importanti, ma rappresentano solo uno degli elementi per raggiungere la sostenibilità ambientale in dialisi.

Uno dei fattori che contribuisce maggiormente alle emissioni di gas effetto serra è l'energia elettrica utilizzata nei centri dialisi (35). Oggi, tale consumo può essere ridotto grazie ad alcuni miglioramenti infrastrutturali riguardanti l'illuminazione, le fonti rinnovabili e i sistemi di riscaldamento/raffreddamento e di riscaldamento dell'acqua (36).

Ulteriori attività, come per esempio l'utilizzo dell'acqua di scarto dai processi di purificazione per lo scarico dei servizi igienici e l'irrigazione delle piante, possono aiutare a ridurre il consumo dell'acqua nei centri dialisi (1).

Fresenius Medical Care, insieme al Deutsche Energie-Agentur (DENA), ha sviluppato e brevettato un concept

(benchmark) di Centro Dialisi a Zero Emissioni (Zero Emissions Dialysis Clinic, ZEDC) con l'obiettivo di analizzare il consumo di energia elettrica di un centro dialisi standard e di studiare nuovi sistemi per raggiungere le emissioni zero (37).

Il primo prototipo di centro dialisi a impatto zero sviluppato da Fresenius Medical Care risale al 2010. Mentre, le prime realizzazioni sono, a livello nazionale, il centro dialisi di Roccadaspide (Italia, 2013) e, a livello internazionale, il centro dialisi di Terrassa (Spagna, 2014). La Tabella 2 riporta il primo prototipo di centro dialisi a impatto zero realizzato da Fresenius Medical Care e le prime realizzazioni (centro dialisi ecosostenibile Roccadaspide e Terrassa). Per ognuno di essi vengono elencate le caratteristiche (certificato energetico, impianto fotovoltaico/pannelli solari, riscaldamento e acqua calda, illuminazione, isolamento termico e verde, risparmio idrico, dispositivi moderni e materiali riciclati, riciclabili o che risparmiano risorse).

**TABELLA 2** - Concept e centri dialisi ecosostenibili Fresenius Medical Care

	<b>Concept centro dialisi a zero emissioni</b>	<b>Centro dialisi ecosostenibile Roccadaspide (Italia)</b>	<b>Centro dialisi ecosostenibile Terrassa (Spagna)</b>
<b>Certificato energetico</b>	Riduzione del 40% del consumo di energia di riscaldamento e raffreddamento rispetto a un edificio convenzionale	Riduzione del 25% del consumo di energia rispetto al centro precedente	Certificato energetico classe A
<b>Impianto fotovoltaico/pannelli solari</b>	Impianto fotovoltaico 80 sul tetto dell'edificio	Non presenti	Più di 70 pannelli solari per la produzione di energia
<b>Riscaldamento e acqua calda</b>	Ventilazione artificiale e pompa di calore che utilizza le acque reflue calde come fonte di energia	È riscaldato sia con scambiatori di calore geotermici che con un sistema di riscaldamento a pavimento	L'impianto di riscaldamento centralizzato è costituito da una caldaia a biomassa (pellet) e da riscaldamento a pavimento. Anche l'acqua calda è prodotta dalla caldaia a biomassa, inoltre sono previsti un serbatoio di stoccaggio di 300 L e un sistema di ricircolo per risparmiare acqua
<b>Illuminazione</b>	L'utilizzo della luce diurna riduce la richiesta di energia per l'illuminazione	Utilizzo di lampade a risparmio energetico	Combinazione di: Luce naturale, uso di lampade a risparmio energetico e linee di commutazione indipendenti
<b>Isolamento termico e verde</b>	Soffitto refrigerato e riscaldato; involucro edilizio	Non presenti	Tetto verde e uso di vetri a bassa emissività nelle finestre in alluminio
<b>Risparmio idrico</b>	L'acqua di scarto viene riutilizzata da una pompa di calore reversibile	Utilizzo di una tecnologia per il trattamento dell'acqua con un'unità di osmosi inversa a doppio passaggio che permette di risparmiare circa due milioni e mezzo di L d'acqua all'anno. L'acqua di scarto viene usata per irrigare il giardino esterno della clinica	Serbatoio di stoccaggio da 91.000 L per l'acqua in eccesso, che viene utilizzata per irrigare il tetto verde, alimentare i WC e innaffiare giardini e pulire le strade della città
<b>Dispositivi moderni</b>	Utilizzo di dispositivi e tecnologie moderne ecosostenibili	Utilizzo di dispositivi e tecnologie moderne ecosostenibili	Utilizzo di dispositivi e tecnologie moderne ecosostenibili
<b>Materiali riciclati, riciclabili o che risparmiano risorse</b>	Non presenti	Non presenti	Calcestruzzo riciclato utilizzato per una parte delle fondamenta e pavimento in PVC



Il centro di Roccadaspide, a causa di alcune caratteristiche infrastrutturali, non possiede pannelli solari, isolamento termico e verde e materiali riciclati. In compenso, è dotato di un impianto di fitodepurazione dei reflui, in sostituzione dell'abituale scarico in fogna (Fig. 2). Nel caso di questo centro, l'efficienza ambientale è derivata anche dall'aver due centri in uno, con l'utilizzo dei parametri ambientali in fase di progettazione.

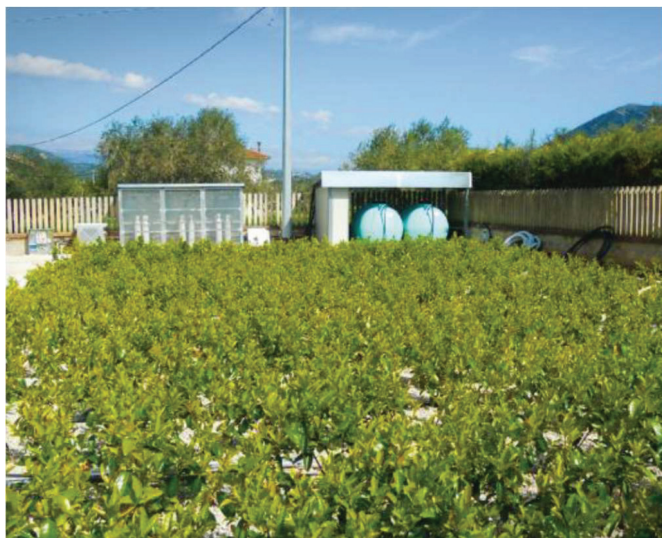
Oggi, dopo 10 anni, la performance è ulteriormente migliorata: i rifiuti speciali sono scesi a 1,1 Kg e l'energia elettrica è scesa a 10 Kw/trattamento (sulla base dei dati report ISO 14000 del centro dialisi).

### Progetto di miglioramento ambientale

L'utilizzo di tecnologie ecosostenibili e la progettazione di centri dialisi ecosostenibili non risultano efficienti senza lo sviluppo di un progetto di miglioramento ambientale, che coinvolga tutto il personale sanitario.

In un'ottica generale, la creazione di un progetto prevede: la definizione degli obiettivi di miglioramento, la loro misurazione e comunicazione, il timing, oltre che le regole e gli strumenti da utilizzare per il monitoraggio del progetto stesso.

La metodologia di miglioramento continuo della qualità mutuata dalle politiche di miglioramento continuo dei cicli produttivi è chiamata *Kaizen* (dal giapponese KAI = miglioramento e ZEN = meglio/migliore). Tale metodo prevede un approccio standardizzato di problem-solving da utilizzare al fine di ottimizzare i processi interni, basato sulle seguenti azioni: trova gli sprechi (MUDA) che possono essere di 8 tipi, trova le soluzioni, implementa, torna a cercare (38). Come affermano Mortimer F. et al., 2018, la sostenibilità è parte integrante del metodo di miglioramento della qualità ed è necessario trasformarla in una componente pratica degli sforzi quotidiani di sviluppo (39).



**FIGURA 2** - Impianto di fitodepurazione dei reflui nel centro di Roccadaspide.

Uno strumento a supporto del metodo *Kaizen*, da utilizzare per trovare la soluzione a un problema di spreco, è una scheda (Fig. 3) che fornisce una struttura basata sull'identificazione della causa del problema, sulla corrispondente soluzione, sulla definizione di un piano d'azione e sull'individuazione dei risultati raggiunti dati dagli obiettivi prefissati (38).



Nell'esempio nella Figura 3 il problema è riferito alla determinazione esatta del peso del box rifiuti e alla sua gestione. La soluzione prevede l'adozione di una bilancia, la definizione del responsabile del processo e l'adozione di un nuovo carrello. Tale scheda dimostra come un piccolo passo possa determinare un grande miglioramento.

Un secondo strumento, che potrebbe risultare altrettanto utile, è la matrice di assegnazione responsabilità, vale a dire la matrice *RACI* (R = responsible; A = accountable; C = consulted; I = informed) (Tab. 3). Al di là delle normali gerarchie interne al centro, al fine di garantire un efficace monitoraggio del progetto, è necessario redigere una matrice *RACI* per definire ruoli e responsabilità del progetto. Tale matrice identifica per ogni risorsa interna al centro dialisi (per esempio, medici, infermieri, tecnici, ufficio acquisti, ecc.) chi si occuperà operativamente delle attività (per esempio, prescrizione dialitica, esecuzione del trattamento, raccolta dati, protocolli acque, verifica differenziazione rifiuti, ecc.), chi ne detiene la ownership, chi deve essere consultato e chi invece deve essere tenuto informato. Uno dei principali vantaggi è che, grazie a una chiara suddivisione dei ruoli, vi saranno una migliore comunicazione nel team e una maggiore possibilità di successo.

Infine, lo sviluppo di un piano d'azione per la sostenibilità ambientale include la necessità di fissare degli indicatori

**TABELLA 3** - Esempio di matrice RACI

	Medici	Infermieri/ Tecnici	Funzioni/Uffici della Struttura Ospedaliera
<b>Prescrizione dialitica</b>	R	I/C	I
<b>Esecuzione trattamento</b>	R	A	I
<b>Raccolta dati</b>	A	A	I/C
<b>Verifica aderenza</b>	R	A	
<b>Protocolli acque</b>	R	C	A
<b>Verifica differenziazione rifiuti</b>	I	R	C
<b>Sigla</b>	<b>Definizione</b>		
R	Responsabile		
A	Attivatore		
C	Consultato		
I	Informato		

Team: A. Pizzo/G. Santarcangelo		Data:25/8/2013
<b>1. SITUAZIONE ATTUALE</b> (raccolgere i fatti e i numeri per descrivere e visualizzare il problema in dettaglio)		
Numeri / Testo:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>A fine turno è necessario riporre i cartoni dei rifiuti speciali prodotti in sala dialisi in un sito di stoccaggio ubicato al piano sottostante rispetto alla sala dialisi</li> <li>Spesso vengono mandati in magazzino contenitori dei rifiuti semivuoti con l'aggravio dei costi, di un peggiore impatto ambientale e la perdita di tempo del personale dedicato.</li> </ul>		
<b>2. Obiettivo</b> (Definire la situazione /obiettivo da raggiungere attraverso la soluzione del problema) Limitare la produzione e spostamento di cartoni di rifiuti speciali		
Approvazione 1 & 2	Medico Resp. e Inf. Resp.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Portare i rifiuti al sito di stoccaggio; riportare con sé il carrello in prossimità della sala dialisi per evitare l'allontanamento del personale a fine turno e per gestire correttamente lo smaltimento dei rifiuti nel turno successivo.</li> <li>Diminuire l'impatto ecologico ed economico</li> <li>Evitare infortuni sul lavoro</li> </ul>		
<b>3. Causa principale (Cercare le vere cause del problema)</b> Manca un referente per la gestione ed è difficile sapere il peso esatto prima di arrivare al limite dei 15kg. ed inviare il box in magazzino		
<b>4. Soluzione</b> (Tramite brainstorming risolvere il problema evidenziando la soluzione più appropriata)		
Incaricare un operatore allo stoccaggio dei rifiuti e riposizionamento del carrello dedicato allo smaltimento dopo averlo pesato.		
Approvazione 3 & 4	Medico Resp. e Inf. Resp.	Approvazione board
<b>5. Piano d'azione (Piano di tutte le attività necessarie per mettere in pratica la soluzione definita)</b>		
<u>Attività</u> Nominare un responsabile Pesare il cartone per verificare il livello di riempimento Acquistare un carrello per facilitare gli spostamenti del personale	<u>Assegnata a</u>  <u>Caposala /Ufficio acquisti</u>	<u>Entro il</u>  <u>Ottobre 2013</u>
<b>6. Risultati (dopo la realizzazione raccogliere i dati e gli scostamenti rispetto all'obiettivo)</b>		
Numeri / Testo :		Grafico / Immagini (dopo il cambiamento)
<p>Dalle prime osservazioni abbiamo ridotto il numero dei cartoni/settimana di xx unità</p> <p>Diminuiti i tragitti da e per il magazzino</p> <p>Maggiore coinvolgimento e motivazione del personale</p>		
<b>7. Definito Standard</b>		
		Medico Resp. e Inf. Resp.

**FIGURA 3** - Esempio di scheda a supporto del metodo Kaizen.

per analizzare l'efficacia con cui si raggiungono gli obiettivi. Non è un caso che Bendine et al., 2020, sostengano che il primo passo per implementare un progetto di sostenibilità ambientale in dialisi sia la valutazione e la raccolta di Key Performance Indicators (KPIs) definiti (Tab. 4).

Partendo da questo assunto, il terzo strumento, che contribuisce al miglioramento della performance di un centro dialisi e alla riduzione del suo impatto ambientale, è l'implementazione di KPIs così come il loro monitoraggio da parte di un personale sanitario formato. Il Cambridge Dictionary

definisce i KPIs come “le metriche utilizzate per valutare le prestazioni e i progressi di un’azienda verso gli obiettivi che intende raggiungere” (40).

L’European Dialysis and Transplant Nurses Association/ European Renal Care Association (EDTNA/ERCA) ha pubblicato un documento contenente raccomandazioni pratiche, che aiutano chi si occupa della cura renale a stabilire piani strategici di successo per diminuire l’impatto ambientale della dialisi. In particolare, vengono definiti dieci KPIs, con il valore target e la frequenza di misurazione corrispondenti, che devono essere implementati per poter valutare i progressi del centro dialisi in materia di ecosostenibilità e che rappresentano, in questo senso, un ottimo punto di partenza della *Green Nephrology* (41).

Nonostante la loro efficacia, i KPIs devono essere integrati con altre due pratiche: gli audit e i training. L’audit è un insieme di procedure che costituiscono un’attività a carattere consulenziale per creare valore e migliorare le prestazioni, mentre il training consiste nella formazione del personale.

Queste due pratiche non possono essere trascurate, se si vuole creare un progetto di miglioramento ambientale: Bendine et al., 2020, riconoscono l’importanza di effettuare regolarmente audit e training al personale sanitario per la raccolta di dati provenienti da KPIs ben definiti e la progettazione di successivi piani ambientali, in quanto il personale sanitario è l’utilizzatore finale dei dispositivi di dialisi (Tab. 4).

### Gli infermieri di area nefrologica e la sostenibilità ambientale

La promozione della salute è definita come “il processo che mette in grado le persone di aumentare il controllo sulla propria salute e di migliorarla” (42). Ciò richiede un’azione coordinata da parte di tutti i soggetti coinvolti: i governi, il

settore sanitario e gli altri settori sociali ed economici, le organizzazioni non governative e di volontariato, le autorità locali, l’industria e i mezzi di comunicazione di massa.

Gli infermieri sono considerati leader della promozione della salute fin dai tempi di Florence Nightingale, che, con il suo lavoro da pioniera, ne ha dimostrato, tramite dati statistici, l’effetto positivo sul miglioramento dei servizi igienico-sanitari per i soldati feriti in battaglia. Negli anni ’80, tale concetto è stato ripreso dall’Organizzazione Mondiale della Sanità che esortava caldamente tutti gli infermieri a essere i principali promotori della salute in tutto il mondo (43).

Il codice deontologico internazionale degli infermieri evidenzia l’importanza del ruolo sociale degli infermieri nella promozione della salute della comunità, grazie al miglioramento della qualità della vita dei cittadini attraverso azioni preventive come la profilassi di malattie specifiche e dei fattori di rischio (44).

Il settore sanitario contribuisce in maniera significativa a quella che l’Organizzazione Mondiale della Sanità considera come una delle più gravi minacce per la salute e il benessere dell’uomo, vale a dire la crisi climatica. Le tematiche ambientali in ambito sanitario sono quindi sempre più ricorrenti e di attualità, soprattutto per la grande produzione di rifiuti, di cui la maggior parte è rappresentata da rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo, che richiedono procedure specifiche di smaltimento a costi elevati.

La British Renal Society e la British Renal Association hanno, a tal proposito, introdotto la sostenibilità come settima dimensione della qualità dell’assistenza, insieme a sicurezza, tempestività, efficacia, efficienza, equità e percezione del paziente (45,46).

In tale contesto, il ruolo degli infermieri è di fondamentale importanza per diversi motivi:

**TABELLA 4** - Key performance indicators proposti dal team di progetto (EDTNA/ERCA, *Green Excellence In Dialysis: Recommendations For Sustainable Kidney Care*) (41)

Numero	Key Performance Indicator	Valore Target	Frequenza della misurazione
1.	Consumo di acqua per 1 trattamento HD	350-400 L	Mensile
2.	Consumo di acqua per 1 trattamento HDF	450-500 L	Mensile
3.	Consumo di elettricità per 1 trattamento HD/HDF	12-15 kWh	Mensile
4.	Produzione di rifiuti pericolosi per 1 trattamento HD/HDF	1,00-1,2 Kg	Mensile
5.	Uso sostenibile di sostanze chimiche e disinfettanti nella cura renale	50% prodotti verdi (senza fosfati, colori, fragranze)	Annuale
6.	Riduzione percentuale di materiali plastici per centro dialisi	10% nel primo anno; 5% negli anni successivi fino al raggiungimento dell’obiettivo	Annuale
7.	Riduzione percentuale di stampe cartacee per centro dialisi	10% nel primo anno; 5% negli anni successivi fino al raggiungimento dell’obiettivo	Annuale
8.	Percentuale di dipendenti che usano trasporti pubblici per andare al centro dialisi	25%	Annuale
9.	Percentuale di dipendenti che vanno al centro dialisi in bicicletta o camminando	25%	Annuale
10.	Percentuale di fornitori certificati EMS/EnMS	50%	Annuale

1. **Protezione della salute e dell'ambiente:** gli infermieri sono responsabili della corretta gestione dei rifiuti ospedalieri per garantire la protezione della salute dei pazienti, del personale sanitario e dell'ambiente circostante. I rifiuti ospedalieri possono contenere agenti infettivi, sostanze tossiche e materiali pericolosi che devono essere smaltiti in modo sicuro per prevenire la diffusione di infezioni e danni all'ambiente.
  2. **Rispetto delle normative e dei regolamenti:** gli infermieri devono seguire rigorosamente le normative e i regolamenti locali e nazionali riguardanti la gestione dei rifiuti ospedalieri. Ci sono disposizioni specifiche che regolano la classificazione, la raccolta, il trasporto e lo smaltimento dei rifiuti ospedalieri e gli infermieri devono essere consapevoli di tali normative per garantirne la conformità.
  3. **Prevenzione dell'infezione e controllo della contaminazione:** una corretta gestione dei rifiuti ospedalieri è essenziale per prevenire la diffusione di infezioni nosocomiali tra i pazienti, il personale sanitario e il pubblico. Gli infermieri devono adottare misure di controllo dell'infezione e pratiche di sicurezza per minimizzare il rischio di contaminazione durante la manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti.
  4. **Promozione della sostenibilità ambientale:** la responsabilità infermieristica nella gestione dei rifiuti ospedalieri include anche la promozione della sostenibilità ambientale attraverso pratiche di riciclo, riduzione dei rifiuti e utilizzo di materiali eco-compatibili. Gli infermieri possono contribuire alla riduzione dell'impatto ambientale dei rifiuti ospedalieri adottando strategie di gestione sostenibile.
- controllare i servizi in gestione appaltata inerenti al trasporto, al deposito, al trattamento e al recupero dei rifiuti prodotti;
  - promuovere e favorire la raccolta differenziata all'interno del proprio centro dialisi;
  - stimolare il cambiamento e favorire lo sviluppo di progetti ambientali finalizzati alla riduzione dell'impatto ambientale e/o all'inserimento di tecnologie "pulite/sostenibili" in campo sanitario;
  - verificare e controllare periodicamente il rispetto, da parte delle aziende fornitrici di servizi, di quanto previsto contrattualmente e dalle leggi vigenti in materia;
  - verificare che i rifiuti siano correttamente confezionati;
  - curare l'elaborazione/revisione dei protocolli/procedure/istruzioni operative sullo smaltimento dei rifiuti sanitari per renderli attinenti alle leggi vigenti in materia;
  - pianificare e programmare le attività di informazione, formazione e addestramento del personale che, fin dall'atto dell'assunzione in servizio, deve conoscere le norme di comportamento da osservare ed essere adeguatamente responsabilizzato sulla gestione dei rifiuti;
  - eseguire controlli a campione quali/quantitativi nel proprio centro dialisi per verificare il rispetto delle procedure/istruzioni operative elaborate;
  - coinvolgere tutto il personale dell'Unità Operativa nella responsabilizzazione circa l'importanza di una corretta gestione dei rifiuti;
  - verificare che gli impianti di smaltimento certifichino l'avvenuta termodistruzione, il recupero o il conferimento in discarica dei rifiuti;
  - controllare la corretta tenuta/compilazione dei formulari di identificazione e dei registri di carico e scarico;
  - attivare/disattivare la fornitura dei corretti contenitori per la raccolta dei rifiuti in accordo con le disposizioni aziendali;
  - collaborare all'analisi sistemica di tutti i materiali presenti nel proprio centro dialisi per l'attribuzione del codice CER per il corretto smaltimento.

La figura dell'infermiere in area nefrologica risulta strategica, in quanto è a stretto contatto con i pazienti affetti da patologie renali. Conoscendone le condizioni igieniche, familiari e sociali, spesso ne diventa il punto di riferimento. Al contempo, gli infermieri si occupano direttamente della gestione dei rifiuti ospedalieri e indirettamente della sorveglianza di tali procedure.

In sintesi, la responsabilità infermieristica nella gestione dei rifiuti ospedalieri è cruciale per garantire la sicurezza, la conformità normativa, la prevenzione delle infezioni e la sostenibilità ambientale.

### **Il ruolo del coordinatore infermieristico di area nefrologica nel management dei rifiuti**

La gestione dei rifiuti in ciascuna unità dialitica deve avvenire secondo criteri di efficacia, efficienza, economicità e trasparenza, assicurando un'elevata protezione dell'ambiente.

Le autorità competenti e le strutture sanitarie devono adottare iniziative dirette a favorire in via prioritaria la prevenzione e la riduzione della produzione dei rifiuti. I rifiuti sanitari devono essere gestiti in modo da ottimizzarne la raccolta, da ridurre la pericolosità e da favorirne il reimpiego e il recupero.

In tale ottica è necessaria l'implementazione di un'organizzazione di responsabilità ripartite, in cui il coordinatore infermieristico di area nefrologica dovrebbe:

I coordinatori infermieristici sono leader essenziali per garantire la sorveglianza in materia di ambiente e sicurezza, cura e benessere dei collaboratori e dei pazienti in un contesto sanitario sempre più complesso e in continua evoluzione. La loro dedizione e competenza li rendono figure chiave nel saper orientare, guidare, motivare e premiare le scelte creative, promuovendo la salute e il benessere del team e della comunità.

I coordinatori infermieristici, gli infermieri e gli altri professionisti sanitari hanno il dovere di essere parte attiva e propositiva in questa battaglia per la salute e l'ambiente e per definire nuovi orizzonti di sviluppo sostenibile nel mondo della dialisi.

### **Conclusioni**

La sostenibilità ambientale è una delle maggiori sfide che la sanità si ritrova ad affrontare ogni giorno. La dialisi, rispetto ad altre terapie, è associata a elevati consumi di acqua ed elettricità e a una produzione e al relativo smaltimento di



rifiuti elevati, a loro volta responsabili dell'emissione di gas effetto serra. È ormai evidente la necessità della comunità nefrologica di essere proattiva verso la sostenibilità ambientale, andando oltre la semplice consapevolezza del problema riportato abbondantemente in letteratura.

Lo sviluppo di tecnologie ecosostenibili, la costruzione o il riassetto di centri dialisi all'avanguardia per l'ambiente, lo sviluppo di un progetto di miglioramento ambientale e il ruolo del personale sanitario rappresentano i quattro punti cardine su cui dover lavorare per poter raggiungere l'obiettivo della dialisi *Green*.

In questo contesto, anche la collaborazione con un partner come l'industria risulta ideale e strategica. Infatti, il binomio sostenibilità-salute, ormai inscindibile, richiede una partnership tra tutti gli stakeholder del sistema sanitario, dalle istituzioni al settore privato, dalla società scientifica ai pazienti.

Questo articolo è una *call to action* e riporta una serie di esempi realizzati o realizzabili di soluzioni per una dialisi ecosostenibile. È il momento di mettere in pratica azioni concrete per far fronte all'urgenza di proteggere l'ambiente, il cui risultato si rifletterà in un futuro immediato sulla salute e sul benessere dei pazienti dialitici stessi.

## Disclosures

**Conflict of interest:** GG, FL, FO would like to declare employment at Fresenius Medical Care, AP would like to declare the employment at NephroCare and he is vice president of the Società Infermieri Area Nefrologica (SIAN).

**Financial support:** This research did not receive any financial support

## Bibliografia

- Gauly A, Fleck N, Kircelli F. Advanced hemodialysis equipment for more eco-friendly dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(5):1059-1065. [Online](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Società Italiana Nefrologia. *Green Nephrology*. [Online](#) (Accessed: May 2024).
- Piccoli GB, Cupisti A, Aucella F, et al; On the Behalf of Conservative treatment, Physical activity and Peritoneal dialysis project groups of the Italian Society of Nephrology. *Green nephrology and eco-dialysis: a position statement by the Italian Society of Nephrology*. *J Nephrol*. 2020;33(4):681-698. [Online](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Bendine G, Autin F, Fabre B, et al. Haemodialysis therapy and sustainable growth: a corporate experience in France. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(12):2154-2160. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Vanholder R, Agar J, Braks M, et al. The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(5):1080-1088. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Singh B, Shukla PC, Tiwari A, et al. Dialysis: A life saving approach in renal failure. *JPP*. 2018;7(1):1315-1319. [Online](#) (Accessed May 2024)
- European Environment Agency (EEA). *EEA Glossary*. 2017. [Online](#): (Accessed: May 2024)
- Dexma. *What does Energy Consumption mean?* 2018. [Online](#): (Accessed: May 2024.)
- Agar JW. Conserving water in and applying solar power to haemodialysis: 'green dialysis' through wiser resource utilization. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Jun;15(4):448-53. [CrossRef](#) [PubMed](#).
- Commissione europea. *Il Green Deal europeo*. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. Regolamento (ce) n. 1907/2006 del parlamento europeo e del consiglio, 18 dicembre 2006. [Online](#): (Accessed: May 2024.)
- Nordic Swan Ecolabel. *The Nordic Swan Ecolabel*. [Online](#): (Accessed: May 2024)
- European Union. *The EU's Public Procurement Framework*. [Online](#). (Accessed: May 2024)
- National Health Service (NHS). *Applying net zero and social value in the procurement of NHS goods and services*. 2022. [Online](#) (Accessed May 2024)
- NSW Office of Environment and Heritage and Local Government NSW. *Sustainable Procurement Guide: for local government in NSW*. 2017. [Online](#) (Accessed: May 2024)
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. D. lgs. 36/2023, Art.57, comma 2. [Online](#) (Accessed: May 2024).
- Saleem S, Hu G, Li J, Hewage K, Sadiq R. Evaluation of off-shore oil spill response waste management strategies: A life-cycle assessment-based framework. *J Hazard Mater*. 2022;432:128659. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Schleser A, Fleck N, Tsobanelis T. MP461 the impact of disposables towards more eco-friendly and less costly hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(suppl 1):i494. [CrossRef](#)
- Connor A, Lillywhite R, Cooke MW. The carbon footprints of home and in-center maintenance hemodialysis in the United Kingdom. *Hemodial Int*. 2011;15(1):39-51. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Mesic E, Bock A, Major L, et al. Dialysate saving by automated control of flow rates: comparison between individualized online hemodiafiltration and standard hemodialysis. *Hemodial Int*. 2011;15(4):522-529. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Said N, Lau WJ, Ho Y-C, Lim SK, Zainol Abidin MN, Ismail AF. A review of commercial developments and recent laboratory research of dialyzers and membranes for hemodialysis application. *Membranes (Basel)*. 2021;11(10):767. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Palladino G, Sereni L. Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. [Internet] *Bisphenol A Exposure and Health Risks*. InTech; 2017. [CrossRef](#).
- Agar JW. Personal viewpoint: hemodialysis--water, power, and waste disposal: rethinking our environmental responsibilities. *Hemodial Int*. 2012;16(1):6-10. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Agar JW, Simmonds RE, Knight R, Somerville CA. Using water wisely: New, affordable, and essential water conservation practices for facility and home hemodialysis. *Hemodial Int*. 2009;13(1):32-37. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Lim AE, Perkins A, Agar JW. The carbon footprint of an Australian satellite haemodialysis unit. *Aust Health Rev*. 2013;37(3):369-374. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Wieliczko M, Zawierucha J, Covic A, Prystacki T, Marcinkowski W, Małyszko J. Eco-dialysis: fashion or necessity. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(3):519-523. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- García-Lorenzo B, Fernández-Barceló C, Maduell F, Sampietro-Colom L. Health Technology Assessment of a new water quality monitoring technology: impact of automation, digitalization and remoteness in dialysis units. *PLoS One*. 2021;16(2):e0247450. [CrossRef](#) [PubMed](#)
- Actis Perinnetto A, Naso E, Tamagnone M, et al. Green Dialysis e ottimizzazione delle risorse: soluzioni e strumenti mirati ad una gestione efficiente e sostenibile del trattamento dialitico. Poster 290. 63° Congresso Nazionale SIN 2022. [Online](#)
- Di Chiaro G., Alfano G., Cancelli Y., Cannito F., Pulizzi R.A., Stipo L., Olmeda F., Palmieri L., Perrone S., Malaguti V., Cappelli G., Donati G., Emodialisi "Green": il concentrato acido centralizzato del centro dialisi del policlinico di Modena, *Giornale Italiano di Nefrologia*, Anno 41 Volume 3 [CrossRef](#)



30. Mettang T, Pauli-Magnus C, Alscher DM, et al. Influence of plasticizer-free CAPD bags and tubings on serum, urine, and dialysate levels of phthalic acid esters in CAPD patients. *Perit Dial Int.* 2000;20(1):80-84. [CrossRef PubMed](#)
31. Robert B, Bernard C, Renner S, Sophie B, Sudhir B, Dana K. FP573 Plastic waste reduction in different peritoneal dialysis strategies: the impact of disposable choiche on carbon footprint. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(Supplement\_1):gfz106.FP573. [CrossRef](#)
32. Nair S, Gautier J, HOME HEMODIALYSIS (HHD) WITH LOW DIALYSATE VOLUME (LDV) – THE GREEN BENEFITS. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(Supplement\_1):gfz103.SP690 [CrossRef](#)
33. Uslu AM, Stausberg J. Value of the electronic patient record: an analysis of the literature. *J Biomed Inform.* 2008;41(4):675-682. [CrossRef PubMed](#)
34. Mazzone S, Moscardo V, Kastl Juergen, Giordana G. Paperless Dialysis Patient Management Saves Thousands of Trees Every Year. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:209-210. [Online](#)
35. Sehgal AR, Slutzman JE, Huml AM. Sources of variation in the carbon footprint of hemodialysis treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(9):1790-1795. [CrossRef PubMed](#)
36. Merello De Miguel. M., Boccato, C. and Giordana, G. *Dialysis Centres. An Architectural Guide.* Lengerich Pabst Science Publishers; 2012.
37. Kastl J, et al. ZERO EMISSION DIALYSIS CLINIC-A CONCEPT STUDY. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. Oxford univ press great clarendon st, oxford ox2 6dp, England. [Online](#) (Accessed May 2024)
38. Kastl J, Pancířová J. *Linee Guida Ambientali in Dialisi. Guida pratica per ridurre l'impatto ambientale della dialisi.* EDTNA/ERCA; 2012.
39. Mortimer F, Isherwood J, Wilkinson A, Vaux E. Sustainability in quality improvement: redefining value. *Future Healthc J.* 2018; 5(2):88-93. [CrossRef PubMed](#)
40. Dictionary C. Definizione di KPI. [Online](#) (Accessed May 2024)
41. Pancířová J, Golland J. GREEN EXCELLENCE IN DIALYSIS. Recommendations for sustainable kidney care. EDTNA/ERCA; 2022. [Online](#) (Accessed May 2024)
42. World Health Organization. Ottawa Charter for Health Promotion. First International Conference for Health Promotion. 21 November 1986 - WHO/HPR/HEP/95.1. [Online](#) (Accessed May 2024)
43. Scalorbi S. *Infermieristica preventiva e di comunità.* McGraw-Hill Italia. ISBN/EAN; 2012:105-107.
44. International Council of Nurses. *The ICN Code of Ethics for Nurses.* 2021. ISBN: 978-92-95099-94-4. [Online](#) (Accessed May 2024)
45. Renal tsar's blog. Sustainability the seventh dimension of quality. [Online:](#) (Accessed: May 2024)
46. Connor A, O'Donoghue D. Sustainability: the seventh dimension of quality in health care. *Hemodial Int.* 2012;16(1):2-5. [CrossRef PubMed](#)

# Nuovi biomarcatori nel trapianto renale

Maurizio Salvadori<sup>1</sup>, Giuseppina Rosso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Professore di Nefrologia già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze - Italy

<sup>2</sup>Azienda Usl Toscana Centro, S.O.C. Nefrologia e Dialisi, Firenze 1 ed Empoli, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze - Italy

## New biomarkers in kidney transplant

Recently, new interesting and important novel biomarkers have allowed the evidence based medicine to move to a new field called precision medicine. In particular, this apply to organ transplantation and to the diagnosis of rejection.

Among these novel biomarkers are the study of donor-derived cell-free DNA when present in the blood of the recipients, the study of gene expression profiling again in the recipient, and the study of several urinary cytokines. All these novel biomarkers have several advantages over the old biomarkers. Indeed, they are non-invasive, are able to detect renal damage before the appearance of histological abnormalities, and are able to distinguish antibody-mediated rejection from cell-mediated rejection. The aim of this study is to identify the most recent findings on these biomarkers and to describe their utility and their limitations in particular in the field of kidney acute rejection.

**Keywords:** Acute kidney rejection, Biomarkers, Donor-derived cell-free DNA, Gene expression profiling, Subclinical rejection, Urinary cytokines

Le nostre conoscenze mediche sono passate attraverso fasi conoscitive sempre più avanzate. Dalla medicina basata sull'esperienza alla medicina basata sulle evidenze, fino alla medicina di precisione. Al momento attuale stiamo vivendo quest'ultimo passaggio dovuto allo sviluppo delle nuove tecnologie e in particolare allo sviluppo di nuovi biomarcatori.

Nuovi biomarcatori nel campo del trapianto renale permettono di predire o di diagnosticare precocemente lo sviluppo di un rigetto acuto sia celluloso-mediato che anticorpo-mediato. In questo modo permettono di stratificare il rischio di ogni singolo paziente trapiantato, di porre una diagnosi tempestiva, quando il danno istologico è ancora non significativo, e di individuare i riceventi del trapianto a elevato rischio di rigetto acuto. Come già accennato, i nuovi biomarcatori permettono, a livello molecolare, di rilevare anomalie nelle risposte dell'immunità innata e adattiva, molto prima che tali anomalie determinino danni e si estrinsechino a livello istologico.

Un biomarcatore è una caratteristica che è oggettivamente misurata e valutata come indicatore di un normale processo biologico, di un processo patologico o di una risposta farmacologica a un intervento terapeutico. I biomarcatori vengono studiati attraverso procedimenti di proteomica, genomica, trascrittomica e metabolomica (1).

**Received:** October 22, 2024

**Accepted:** October 29, 2024

**Published online:** November 21, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Maurizio Salvadori

email: [maurizio.salvadori1@gmail.com](mailto:maurizio.salvadori1@gmail.com)

Le principali caratteristiche dei biomarcatori applicati al trapianto renale sono di avere valori predittivi in termini di sensibilità e di specificità e di avere valori predittivi in termini di falsi positivi e di falsi negativi. Devono essere non invasivi e la loro validazione è essenziale a causa delle variazioni inter-individuali e delle variazioni fra un laboratorio e l'altro.

Hanno sostituito i tradizionali metodi di monitoraggio degli eventi clinici che comportavano una serie di errori o di interpretazioni non chiare.

Per esempio, il dosaggio della creatinina sierica è un marker non specifico di danno renale. Parimenti l'esame delle urine è non specifico, come non specifico è lo studio con ultrasuoni. Anche il monitoraggio dei livelli farmacologici degli immunosoppressori è non specifico. La biopsia renale è stata a lungo considerata il gold standard diagnostico. Tuttavia non è esente da complicazioni, è soggetta a variazioni difformi fra gli operatori ed è soggetta a errori di campionamento.

In questa analisi verranno in particolare analizzati nuovi biomarcatori nel trapianto renale come il DNA libero di cellule del donatore, presente nel ricevente, il profilo dell'espressione genica nel ricevente e i biomarcatori rivelabili nelle urine.

La presenza di DNA libero di cellule del donatore presente nel ricevente è dovuta al fatto che un qualsiasi danno a carico del rene donato porta a un incremento del DNA nel circolo del ricevente (2). È un attendibile marker di danno delle cellule endoteliali e può essere elevato in caso di rigetto, di infezioni o di danno del trapianto indotto da farmaci (3).

È ancora dibattuto il reale significato della presenza di DNA libero di cellule del donatore e diverse questioni restano aperte come risulta dalla Tabella 1 (3).



**TABELLA 1** - Benefici e limiti dell'uso del DNA del donatore nel ricevente

Potenziali benefici	Limiti ed errori
Biomarcatore non invasivo	Possibili errori dovuti alla copresenza di DNA del ricevente insieme al DNA del donatore
Applicabile a tutti gli organi solidi	Spesso non è diagnostico per rigetto dovuto a cellule T
Un incremento si può avere anche 30 giorni prima della comparsa di danni istologici	Elevato anche in patologie diverse dal rigetto
L'assoluta quantificazione del DNA del donatore non è influenzata da modifiche del DNA del ricevente	L'uso non è raccomandabile nel periodo precoce post-trapianto
Evita l'impiego di biopsie protocollari	Non è raccomandabile l'uso nelle 24 ore post-biopsia
Evita l'uso di biopsie non necessarie	In gravidanza fornisce risultati ambigui
Diagnosi non invasiva di rigetto mediato da anticorpi	Possibile confusione nei ritrapianti e nei trapianti multiorgano
Valutazione dell'efficacia di una terapia antirigetto	
Indicatore per il trattamento farmacologico del rigetto cronico attivo	

Due recenti meta-analisi hanno comunque ben documentato l'importanza del DNA del donatore nella diagnosi di rigetto (4,5). In entrambe le meta-analisi è ben documentato che i livelli di DNA del donatore sono significativamente più elevati nei pazienti con rigetto mediato da anticorpi, mentre tale significatività non si ha nel rigetto mediato da cellule T. Una spiegazione di questo fatto è che nel rigetto mediato da anticorpi si ha un danno della micro-vascolatura con liberazione di DNA dall'endotelio (6), mentre il rigetto mediato da cellule T è essenzialmente un danno interstiziale in assenza di lesioni endoteliali (7).

Il DNA del donatore, oltre a essere diagnostico, ha anche valore prognostico ed è stato documentato come pazienti con elevati livelli di DNA del donatore abbiano un più elevato rischio di cattiva evoluzione del trapianto sul lungo termine (8,9). Una riduzione del filtrato glomerulare, lo sviluppo di anticorpi donatore specifici e la recidiva di rigetto sono maggiori nei pazienti con elevati livelli di DNA del donatore, come documentato nella Tabella 2.

In uno studio chiamato ADMIRAL sono stati studiati 1.094 pazienti (10). È stato eseguito un controllo del DNA del donatore per tre anni dopo il trapianto; inoltre sono state monitorizzate la comparsa di anticorpi contro il donatore, l'evoluzione del filtrato glomerulare e la comparsa di rigetti. Lo studio ADMIRAL ha confermato che livelli di DNA persistentemente elevati sono associati a una riduzione del filtrato > 25% nell'arco di tre anni, allo sviluppo di anticorpi contro il donatore e alla più frequente comparsa di rigetti anche subclinici.

In conclusione, il DNA del donatore presente nel ricevente ha certamente importanti benefici, ma anche limiti fra i quali quello di non distinguere spesso rigetti mediati da cellule T e il fatto di poter essere elevato in patologie diverse dal rigetto acuto.

Diversi studi hanno riconosciuto l'importanza del profilo genico nella diagnostica della flogosi precoce e del rigetto subclinico dopo trapianto renale.

### Profilo dell'espressione genica come biomarcatore

Il profilo dell'espressione genica sia nelle urine che in circolo può essere significativo per la diagnosi di rigetto acuto. Lo studio CTOT-04 (11) ha documentato come il profilo di 3 particolari geni nei campioni urinari sia capace di svelare reazioni di rigetto. Parimenti, lo studio CTOT-01 (12) ha documentato come la presenza nelle urine della proteina CXCL9 di derivazione genica sia indicativa di rigetto. Lo studio successivo CTOT-08 (13), analizzando l'espressione genica di 120 geni, ha documentato come l'aumento o la riduzione di questi era in grado di distinguere soggetti con trapianto ben funzionante da soggetti con rigetto subclinico. Uno studio genico particolarmente importante è stato quello di Zhang et al. (14) che, in 191 pazienti trapiantati di rene, ha individuato un profilo di 17 geni che è in grado di documentare un rigetto subclinico con elevata significatività. La Tabella 3 riporta i geni con la loro significatività.

**TABELLA 2** - I Pazienti con DNA > 0,5% sono a maggior rischio dei pazienti con DNA < 0,5%

	Statistica	Basso DNA (< 0,5%)	Elevato DNA (> 0,5%)	p
Livello di DNA	Media	0,25	1,76	
% Modificazioni del filtrato	Media	-0,40	-8,64	0,004
Presenza di atc contro il donatore		1/37 (2,7%)	17/42 (40,5%)	< 0,00001
Ricorrenza di rigetto		0/37 (0,0%)	9/42 (21,4%)	0,0028





**TABELLA 3** - Set di 17 geni per la diagnostica del rigetto acuto

Simbolo	Sequenza	Nome	p
ZMAT1	NM_001011657	Zinc finger, matrin type 1	0,01
ETA A1	NM_019002	Ewing tumor, associated antigen 1	0,04
ZNF493	NM_001076678	Zinc finger protein 493	0,002
CCDC82	NM_024725	Coiled-coil domain containing 82	0,02
NFYB	NM_006166	Nuclear transcription factor Y, $\beta$	0,03
SENP7	NM_001077203	SUNO1/sentrin specific peptidase 7	< 0,001
CLK1	NM_001162407	CDC-like kinase 1	0,01
SENP6	NM_001100409	SUMO1/sentrin specific peptidase 6	0,01
C1GALT1C1	NM_001011551	C1GALT1C1-specific chaperone 1	0,01
SPCS3	NM_021928	Signal peptidase complex subunit 3 homolog (6, cerevisiae)	0,03
MAP1A	NM_002373	Microtubule-associated protein 1 A	0,01
EFTUD2	NM_001142605	Elongation factor Tu GTP binding domain containing 2	0,001
AP1M1	NM_001130524	Adaptor-related protein complex 1, mu 1 subunit	> 0,001
ANXA5	NM_001154	Annexin A5	< 0,001
TSC22D1	NM_001243797	TSC22 domain family, member 1	0,01
F13A1	NM_000129	Coagulation factor XIII, A1 polypeptide	0,02
TUBB1	NM_030773	Tubulin, $\beta$ 1 class VI	0,03

Forse il più importante studio mediante la valutazione del profilo genico è il TruGraf, che è un algoritmo che utilizza l'espressione genica di 120 geni (15). Un importante studio che ha utilizzato il TruGraf è stato condotto in modo prospettico in 240 pazienti trapiantati di rene (16). La coesistenza di molti dei 120 geni era associata a un peggioramento degli aspetti istologici con un ridotto filtrato glomerulare e con una maggiore perdita dell'organo trapiantato. È stata utilizzata anche la combinazione del profilo dell'espressione genica con il reperto di più elevate quantità del DNA del donatore (17). I due metodi usati insieme assumono un più elevato valore diagnostico nella diagnostica del rigetto subclinico. In particolare il profilo genico è più efficace nella diagnostica del rigetto cellulare, mentre i livelli di DNA del donatore sono più efficaci nella diagnostica del rigetto mediato da anticorpi.

### Profilo dell'RNA urinario nella diagnostica del rigetto

Anche lo studio del profilo dell'RNA urinario ha dimostrato di essere un biomarcatore utile nella diagnostica precoce del rigetto del trapianto renale.

Aumentati livelli di mRNA perforina e di mRNA granzyme sono presenti nelle urine in corso di rigetto acuto (18).

In un altro studio (19) è stato studiato l'RNA messaggero in 485 pazienti trapiantati ed è stato documentato che nelle cellule urinarie i livelli di mRNA di CD  $\epsilon$  perforina, di proteina 10 interferone inducibile (IP-10) di 18SrRNA erano diagnostici per rigetto acuto.

Anche i livelli di mRNA per *FOXP3* e per CD25 erano diagnostici per rigetto acuto in un altro studio (20). L'utilità delle citochine urinarie per la diagnostica del rigetto acuto è tuttavia discussa. Uno studio francese (21) e uno studio

recente (22) non hanno documentato in effetti l'utilità del monitoraggio citochinico urinario nella diagnostica del rigetto.

In conclusione, il profilo urinario dell'RNA sembra importante nella diagnostica del rigetto. Di particolare utilità sembrano la perforina, il granzyme B e IP-10, mentre sono discussi CXCL9 e CXCL10.

In conclusione, molteplici nuovi biomarcatori non invasivi stanno cambiando la facilità e la rapidità nella diagnostica del rigetto e permettono un più precoce ed efficace trattamento con gli immunosoppressori.

### Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Bibliografia

1. Anglicheau D, Naesens M, Essig M, Gwinner W, Marquet P. Establishing Biomarkers in Transplant Medicine: A Critical Review of Current Approaches. *Transplantation*. 2016;100(10):2024-2038. [CrossRef PubMed](#)
2. Gielis EM, Ledeganck KJ, De Winter BY, et al. Cell-Free DNA: An Upcoming Biomarker in Transplantation. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2541-2551. [CrossRef PubMed](#)
3. Graver AS, Lee D, Power DA, Whitlam JB. Understanding Donor-derived Cell-free DNA in Kidney Transplantation: An Overview and Case-based Guide for Clinicians. *Transplantation*. 2023;107(8):1675-1686. [CrossRef PubMed](#)
4. Wijtvlit VPWM, Plaeke P, Abrams S, et al. Donor-derived cell-free DNA as a biomarker for rejection after kidney



- transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int.* 2020;33(12):1626-1642. [CrossRef PubMed](#)
5. Xiao H, Gao F, Pang Q, et al. Diagnostic Accuracy of Donor-derived Cell-free DNA in Renal-allograft Rejection: A Meta-analysis. *Transplantation.* 2021;105(6):1303-1310. [CrossRef PubMed](#)
  6. Lefaucheur C, Loupy A. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2580-2582. [PubMed](#)
  7. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant.* 2018;18(2):293-307. [CrossRef PubMed](#)
  8. Stites E, Kumar D, Olaitan O, et al. High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2491-2498. [CrossRef PubMed](#)
  9. Cooper JE, Gralla J, Chan L, Wiseman AC. Clinical significance of post kidney transplant de novo DSA in otherwise stable grafts. *Clin Transpl.* 2011;35:359-364. [PubMed](#)
  10. Bu L, Gupta G, Pai A, et al. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int.* 2022;101(4):793-803. [CrossRef PubMed](#)
  11. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, et al; Clinical Trials in Organ Transplantation 04 (CTOT-04) Study Investigators. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *Transplantation.* 2012;93:1136-1146.
  12. Hricik DE, Nickerson P, Formica RN, et al; CTOT-01 consortium. Multicenter validation of urinary CXCL9 as a risk-stratifying biomarker for kidney transplant injury. *Am J Transplant.* 2013;13(10):2634-2644. [CrossRef PubMed](#)
  13. Friedewald JJ, Kurian SM, Heilman RL, et al; Clinical Trials in Organ Transplantation 08 (CTOT-08). Development and clinical validity of a novel blood-based molecular biomarker for subclinical acute rejection following kidney transplant. *Am J Transplant.* 2019;19(1):98-109. [CrossRef PubMed](#)
  14. Zhang W, Yi Z, Keung KL, et al. A Peripheral Blood Gene Expression Signature to Diagnose Subclinical Acute Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(8):1481-1494. [CrossRef PubMed](#)
  15. Marsh CL, Kurian SM, Rice JC, et al. Application of TruGraf v1: A Novel Molecular Biomarker for Managing Kidney Transplant Recipients With Stable Renal Function. *Transplant Proc.* 2019;51(3):722-728. [CrossRef PubMed](#)
  16. Heilman RL, Fleming JN, Mai M, et al. Multiple abnormal peripheral blood gene expression assay results are correlated with subsequent graft loss after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2023;37(8):e14987. [CrossRef PubMed](#)
  17. Park S, Guo K, Heilman RL, et al. Combining Blood Gene Expression and Cellfree DNA to Diagnose Subclinical Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(10):1539-1551. [CrossRef PubMed](#)
  18. Li B, Hartono C, Ding R, et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med.* 2001;344(13):947-954. [CrossRef PubMed](#)
  19. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, et al; Clinical Trials in Organ Transplantation 04 (CTOT-04) Study Investigators. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *N Engl J Med.* 2013;369(1):20-31. [CrossRef PubMed](#)
  20. Ho J, Wiebe C, Gibson IW, Rush DN, Nickerson PW. Immune monitoring of kidney allografts. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):629-640. [CrossRef PubMed](#)
  21. Tinel C, Devresse A, Vermorel A, et al. Development and validation of an optimized integrative model using urinary chemokines for noninvasive diagnosis of acute allograft rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(12):3462-3476. [CrossRef PubMed](#)
  22. Hirt-Minkowski P, Handschin J, Stampf S, et al. Randomized Trial to Assess the Clinical Utility of Renal Allograft Monitoring by Urine CXCL10 Chemokine. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(8):1456-1469. [CrossRef PubMed](#)

# Neoplasie de novo post-trapianto renale

Giuseppina Rosso<sup>1</sup>, Maurizio Salvadori<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Azienda USL Toscana Centro, S.O.C. Nefrologia e Dialisi, Firenze I ed Empoli, Nuovo Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze - Italy

<sup>2</sup>Professore di Nefrologia già Direttore Nefrologia e Trapianto, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze - Italy

## De novo malignancies after kidney transplantation

Cancer is the second cause of death in kidney transplant patients in most Western countries. The excess risk of cancer after kidney transplantation is two to three times higher than in the age and sex matched general population. Once cancer develops, the outcome is generally poor, particularly for melanoma, renal cell carcinoma and post-transplant lymphoproliferative disorder.

A multidisciplinary approach for screening, prevention, diagnosis and treatment of neoplastic disease after kidney transplantation is necessary.

**Keywords:** Cancer, Immunosuppressive therapy, Kidney transplantation

## Introduzione

Sappiamo ormai come il trapianto di rene rappresenti l'opzione terapeutica più efficace in termini di qualità della vita, sopravvivenza e rapporto costo-beneficio nei pazienti affetti da malattia renale cronica (1,2). Tuttavia, come tutte le terapie, non è privo di effetti collaterali e complicanze. Una delle più temute, legata allo stato di immunosoppressione cronica, è quella neoplastica (3) che rappresenta la seconda causa di morte dopo la malattia cardiovascolare nei pazienti che ricevono un trapianto renale (4).

Si evince, dunque, quanto sia essenziale, dove possibile, applicare tutte le misure a disposizione in ambito di prevenzione, diagnosi precoce e trattamento.

## Epidemiologia

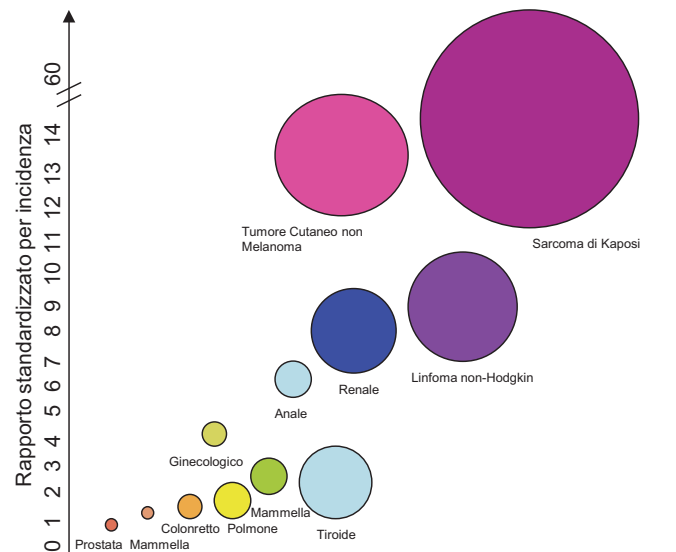
### Incidenza

L'incidenza cumulativa di cancro negli organi solidi oscilla tra il 10% e il 15% a distanza di circa 15 anni dal trapianto (5) raggiungendo oltre il 60% in Europa, Australia e Nuova Zelanda per quanto riguarda i tumori cutanei, con un rischio cumulativo pari al doppio o al triplo rispetto alla popolazione generale aggiustata per età e sesso. In particolare il rischio è aumentato per tumori con eziologia virale, malattie linfoproliferative post-trapianto (PTLD), carcinoma anogenitale

e sarcoma di Kaposi (6,7). Al contrario non si riscontra un aumento di rischio rispetto alla popolazione generale per quanto riguarda le neoplasie mammaria e prostatica (Fig. 1).

### Mortalità

Una volta sviluppatasi, i tassi di mortalità standard per tutti i tipi di neoplasia sono almeno 1,8-1,9 volte più alti che nella popolazione generale con un ulteriore aumento del rischio fino a 5-10 volte per i soggetti affetti da melanoma, tumore urogenitale e linfoma non-Hodgkin (8).



**Figura 1** - Rapporti standardizzati per incidenza dei diversi tipi di neoplasia nei riceventi di trapianto di rene. La dimensione del cerchio rappresenta il rischio assoluto di sviluppare neoplasia rispetto alla popolazione generale.

Received: October 29, 2024

Accepted: October 31, 2024

Published online: November 25, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppina Rosso

email: [giuseppina.rosso@uslcentro.toscana.it](mailto:giuseppina.rosso@uslcentro.toscana.it)

## Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo di una neoplasia de novo possono essere quelli in comune con la popolazione generale (età avanzata, sesso maschile, fumo, esposizione prolungata al sole) e i fattori propri della popolazione con malattia renale e trapiantata.

In particolare questi ultimi sono:

- una terapia immunosoppressiva che determina una deplezione dell'immunità cellulo-mediata (linfociti T) e quindi una ridotta immunizzazione nei confronti degli antigeni virali e tumorali;
- eventi di rigetto acuto (9);
- uno stato di sensibilizzazione (10);
- durata della dialisi prima del trapianto (11) (soprattutto per quanto riguarda lo sviluppo del carcinoma a cellule renali e del mieloma multiplo).

Il rischio di sviluppare un tumore diventa ancora più elevato nei soggetti con storia di neoplasia maligna prima del trapianto (12,13).

Esistono, poi, dei fattori ambientali e geografici (14).

## Meccanismi di sviluppo di neoplasia dopo trapianto renale

I meccanismi che portano allo sviluppo di un tumore dopo trapianto renale non sono ancora ben chiari.

Un ruolo fondamentale è certamente svolto dalla depressione del sistema immunitario che determina:

- scarso controllo dei virus oncogeni, per esempio: herpes virus umano 8 (HHV8) e sarcoma di Kaposi, Epstein-Barr virus (EBV) e PTLD, papillomavirus umano (HPV) e tumori delle grandi labbra e dell'ano (15);
- sviluppo di mutazioni che in assenza di immunosoppressione verrebbero riconosciute dal sistema immunitario (neoplasie cutanee e danno da radiazioni ultraviolette [UV]) (16).

Attualmente, non ci sono prove che un tipo di immunosoppressione sia più oncogeno di altri (17), tuttavia alcuni studi sperimentali hanno individuato un ruolo fondamentale del tacrolimus nella progressione di carcinoma epatocellulare, adenocarcinoma polmonare e carcinoma a cellule renali, tramite l'aumento dei livelli di TGF- $\beta$ .

L'azatioprina, invece, sensibilizza la pelle alle radiazioni UVA e provoca l'accumulo di 6-tioguanina nel DNA, portando a un rischio maggiore di tumori cutanei non-melanoma (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC) (18).

Al contrario, gli inibitori del bersaglio dei mammiferi della rapamicina (mTOR) possono avere potenziali effetti antitumorali inibendo la crescita del cancro attraverso l'arresto del ciclo cellulare e l'inizio dell'apoptosi.

La terapia di induzione con agenti che riducono le cellule T (compresi agenti policlonali, come la globulina anti-timociti, e agenti monoclonali, come anti-CD52 e Ortho Kung T3 [muromonab-CD3]) aumenta il rischio di tumori, come PTLD e melanoma (19).

## Tumori comuni dopo trapianto

Alcuni tipi di neoplasia come carcinoma a cellule renali, tumori cutanei e PTLD, hanno un rischio di sviluppo più elevato dopo trapianto rispetto ad altri.

### Carcinoma a cellule renali

Il rischio di sviluppare un carcinoma a cellule renali nei pazienti trapiantati di rene è fino a sette volte maggiore che nella popolazione generale (20,21). Nel 90% dei casi coinvolge i reni nativi e per il 75-80% dei casi si tratta di carcinomi a cellule renali e con un rischio di metastasi < 2% grazie allo stretto follow-up a cui sono sottoposti questi pazienti (22-24).

I fattori di rischio per lo sviluppo di carcinomi a cellule renali post-trapianto comprendono:

- sesso maschile (hazard ratio [HR] nelle donne, 0,56; IC al 95%, da 0,47 a 0,66);
- età (oltre 60 anni; HR, 6,59; IC al 95%, da 4,29 a 10,15);
- razza africana (HR, 1,50; IC al 95%, da 1,24 a 1,80);
- durata della dialisi (3+ anni; HR, 2,23; IC al 95%, da 1,58 a 3,13) (25).

Per quanto riguarda la causa di ESRD (End Stage Renal Disease), malattie glomerulari (HR, 1,24; IC al 95%, da 1,05 a 1,47), nefrosclerosi ipertensiva (HR, 1,55; IC al 95%, da 1,29 a 1,86) e malattia vascolare (HR, 1,53; IC al 95%, da 1,15 a 2,03) sembrano avere il rischio associato maggiore; al contrario, i pazienti con insufficienza renale secondaria al diabete (HR, 0,77; IC al 95%, da 0,62 a 0,94) o malattia renale policistica autosomica dominante (HR, 0,81; IC al 95%, da 0,62 a 1,06) hanno un rischio inferiore di carcinomi a cellule renali.

I carcinomi a cellule renali de novo dovrebbero essere gestiti secondo le Linee Guida urologiche sulla base della stratificazione del rischio e della stadiazione (26,27), in combinazione con i fattori di rischio del paziente (età, comorbidità, stato funzionale) e con le caratteristiche della massa renale (dimensioni, esame istologico del campione biotico, cinetica di crescita).

L'outcome dei carcinomi a cellule renali dopo il trattamento radicale nella popolazione trapiantata è paragonabile a quello della popolazione generale, con tassi di sopravvivenza a 5 anni, specifici per la malattia e globali, rispettivamente del 68-97% e del 69-88% (28,29). I fattori prognostici negativi includono la presenza di sintomi alla diagnosi, un grado Fuhrman più elevato (> 2), l'assenza di trapianto e la malattia a uno stadio avanzato (28,29). La durata complessiva e l'intensità dell'immunosoppressione, piuttosto che i singoli componenti del regime farmacologico, influenzano il rischio di carcinoma a cellule renali.

La gestione di queste neoplasie dovrebbe essere individualizzata e basata sull'utilizzo di un approccio centrato sul paziente per garantire una cura ottimale (30).

### Tumori della pelle

Il cancro della pelle è il tipo di cancro più comune nei riceventi di trapianti di rene con un andamento più aggressivo che nella popolazione generale.

In questi pazienti i tumori della pelle più comunemente riportati comprendono il carcinoma cutaneo a cellule



squamose (SCC), il carcinoma basocellulare (BCC), il sarcoma di Kaposi e il melanoma maligno, con i carcinomi cheratinocitari che rappresentano il 90-95% (31,32).

Alla base della patogenesi del carcinoma cutaneo vi è la complessa interazione di fattori di rischio, tra cui l'esposizione alle radiazioni UV, l'HPV, il cancro della pelle pre-trapianto, l'età avanzata, la razza e il sesso (i maschi sono a maggior rischio rispetto alle femmine). Inoltre, i farmaci immunosoppressori aumentano gli effetti cancerogeni (principalmente ciclosporina e azatioprina) (33,34). Il sarcoma di Kaposi è più comunemente riscontrato in alcuni gruppi etnici, compresi i pazienti provenienti dal Mediterraneo, dall'Africa e dall'Europa centrale. Sebbene il sarcoma di Kaposi sia un tumore raro, la sua incidenza nei riceventi di trapianto supera 100 volte quella della popolazione generale.

Rispetto alla popolazione generale, i riceventi di trapianto presentano un rischio di carcinoma a cellule squamose di circa 250 volte superiore (31). Nei pazienti con cheratosi attinica e carcinoma a cellule squamose in situ, le terapie topiche o di escissione chirurgica con dimostrazione istologica di margini negativi offrono tassi di guarigione del 95-100% (31). Nei casi inoperabili, la radioterapia primaria può determinare una guarigione locale. I pazienti che sviluppano più di cinque SCC/anno e quelli che hanno SCC aggressivi o a esordio precoce possono essere presi in considerazione per la chemioprolifassi con retinoidi (35) e nicotinamide (36). Nei pazienti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico, si raccomandano la chemioterapia sistemica e/o l'immunoterapia (31).

Il trattamento con inibitori della calcineurina espone a un rischio elevato di sviluppo di sarcoma di Kaposi. In questo caso il trattamento principale è rappresentato dalla riduzione dell'immunosoppressione o dal passaggio a mTOR inibitori che portano a un ripristino dell'attività immunitaria delle cellule T effettrici e della memoria contro l'HHV 8 (37).

Per quanto riguarda il melanoma maligno, il rischio di svilupparlo arriva fino a circa cinque-otto volte nei riceventi di trapianto con esiti molto peggiori rispetto alla popolazione generale (31) e i fattori di rischio sono: anamnesi positiva per melanoma pre-trapianto, razza bianca ed età avanzata (> 50 anni). Il trattamento primario è chirurgico con ampia escissione e margini adeguati, sulla base dello spessore di Breslow, come previsto dalle Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network (31). La regolazione dell'immunosoppressione è adattata a ciascun paziente sulla base dell'entità del melanoma e della funzione del trapianto.

#### *Malattia linfoproliferativa post-trapianto (PTLD)*

La PTLT è una complicanza ben nota dopo il trapianto di rene, sebbene sia una malattia rara. In circa il 90% dei casi la PTLT è associata all'Epstein-Barr virus (EBV), la cui infezione viene comunemente contratta durante l'infanzia procurando nella maggior parte dei casi sintomi lievi o minimi. Il virus, però, può infettare le cellule B e rimanere dormiente durante la fase di latenza e riattivarsi dopo il trapianto, a causa della depressione funzionale delle cellule T e del mancato controllo sulla proliferazione delle cellule B. La maggior parte delle PTLT è di tipo a cellule B, con circa il 5% dei pazienti che hanno il tipo a cellule T.

L'incidenza cumulativa della PTLT nei primi 10 anni dopo il trapianto di rene è di circa l'1-2% nei riceventi adulti e di

circa il 3% nei riceventi pediatrici di trapianto (38). Il rischio di PTLT sembra essere più alto nei primi 12 mesi post-trapianto, per poi diminuire fino al quinto anno dopo il trapianto. La sieronegatività da EBV pre-trapianto e l'infezione primaria da EBV sono importanti fattori di rischio per la PTLT precoce EBV-positiva, in particolare nei riceventi più giovani, e possono spiegare il rischio più elevato di malattia subito dopo il trapianto. Al contrario, una percentuale significativa (circa il 40-50%) di PTLT tardive a cellule B è EBV-negativa (39).

Oltre alla sierologia per EBV-negativa del ricevente (con donatore positivo) e all'età più giovane, altri fattori di rischio di sviluppo di PTLT sono il sesso maschile, l'uso di agenti che depletano le cellule T, Ortho Kung T3 (muromonab-CD3) e tacrolimus ad alte dosi (38). È stato inoltre riscontrato che l'uso del blocco costimolatorio, come belatacept, è associato a un rischio più elevato di PTLT, in particolare di PTLT cerebrale in pazienti che sono EBV-negativi e quando utilizzato a dosi più elevate (40).

Il cardine del trattamento della PTLT è la riduzione dell'immunosoppressione con una risposta che, tuttavia, varia considerevolmente da individuo a individuo. In alcuni lavori è riportato che l'uso di rituximab e chemioterapia (doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, prednisone) ha migliorato la sopravvivenza globale, con una sopravvivenza a 5 anni pari a circa il 60% (41). Inoltre, il rituximab è generalmente ben tollerato con effetti collaterali minimi (41).

#### **Screening del cancro nei riceventi di trapianto**

Nonostante la mancanza di evidenze sperimentali a supporto nei pazienti con malattia renale (considerati comunque ad alto rischio), lo screening di routine per il cancro al seno, al colon-retto e al collo dell'utero è raccomandato e dovrebbe essere allineato alle Linee Guida della popolazione generale (42) (Tab. 1). Alcune Linee Guida suggeriscono anche controlli cutanei di routine da parte di dermatologi nei riceventi di trapianto ad alto rischio; ecografie addominali e livelli sierici di  $\alpha$ -fetoproteina dovrebbero essere controllati ogni 6 mesi per quelli con malattia epatica sottostante e infezioni croniche da HBV. Per i pazienti che sono a rischio di sviluppare carcinoma a cellule renali (come quelli con una storia di malattia cistica acquisita, quelli con una storia familiare, i forti fumatori e quelli che usano analgesici a lungo termine), uno screening ecografico (annuale oppure ogni due anni) dei reni nativi può essere preso in considerazione per individuare tumori maligni occulti (43).

#### **Vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV) nei destinatari di trapianto renale**

L'incidenza del cancro anogenitale correlato all'HPV è almeno 10-15 volte più elevata nei riceventi di trapianto di rene che nella popolazione generale di pari età e sesso. I vaccini quadrivalenti (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18) e, più recentemente, i vaccini HPV 9-valenti (contro cinque ulteriori genotipi 31, 33, 45, 52 e 58) in studi clinici randomizzati sono risultati avere un'efficacia complessiva del 99-100% per la prevenzione della neoplasia intraepiteliale cervicale. La vaccinazione HPV è indicata sia nei maschi che nelle femmine di età compresa tra i 9 e i 25 anni nella popolazione generale per la prevenzione delle neoplasie maligne correlate all'HPV.



**TABELLA 1** - Raccomandazioni per lo screening del cancro nei riceventi di trapianto di rene

Cancro	Raccomandazioni	Prova
Seno	Per le donne di età compresa tra i 50 e i 74 anni, screening mammografico una volta ogni 2 anni. Per le donne < 50 anni, la decisione di avviare uno screening regolare dovrebbe essere individuale.	Estrapolazione dalla popolazione generale.
Prostata	Per gli uomini di età compresa tra i 55 e i 69 anni, le decisioni di screening dovrebbero essere individualizzate dopo una conversazione con il proprio medico sui potenziali benefici e rischi. Per gli uomini di età ≥70 anni, i potenziali benefici potrebbero non superare i danni attesi e questi uomini non dovrebbero essere sottoposti a screening di routine per il cancro alla prostata.	Estrapolazione dalla popolazione generale.
Cervicale	Pap test annuale o test HPV ogni 3-5 anni a partire dall'età di 25 anni fino ai 74 anni.	In considerazione del rischio più elevato di malattia, alcuni suggeriscono Pap test più frequenti. Tuttavia, nessuna prova suggerisce un aumento della frequenza dei test HPV.
Intestino	Per gli adulti di età compresa tra i 45 e i 75 anni, test immunochimici fecali ogni due anni, sigmoidoscopia ogni 5 anni o colonscopia ogni 5-10 anni.	Lo screening mediante test immunochimici fecali è accurato nei riceventi di trapianti di rene. Tuttavia, può essere associato a un rischio più elevato di complicanze associate alle coloscopie diagnostiche
Polmone	Per gli adulti di età compresa tra i 55 e i 79 anni, scansioni annuali di tomografia computerizzata a basso dosaggio per coloro che hanno fumato un pacchetto al giorno per 30 anni o equivalente (due pacchetti al giorno per 15 anni).	Estrapolazione dalla popolazione generale.
Pelle	Autoesame mensile della pelle ed esame completo della pelle del corpo ogni 6-12 mesi da parte di medici e dermatologi esperti.	Opinioni di esperti.
Cellula renale	Lo screening di routine per il carcinoma a cellule renali mediante ecografia non è raccomandato per tutti i riceventi di trapianti, a eccezione dei soggetti ad alto rischio.	Lo screening basato sulla popolazione che utilizza gli ultrasuoni per tutti i riceventi di trapianti di rene non è economicamente vantaggioso.
Fegato	Screening di routine mediante ecografia, con e senza $\alpha$ -fetoproteina, ogni 6 mesi in pazienti con cirrosi.	Estrapolazione dalla popolazione generale.
PTLD	Monitoraggio di routine dei pazienti ad alto rischio (donatore EBV sieropositivo/ ricevente sieronegativo) per EBV mediante DNA PCR. Una volta nella prima settimana dopo il trapianto, mensilmente per i primi 3-6 mesi ed ogni 3 mesi fino alla fine del primo anno post-trapianto.	Opinioni di esperti.

Pap: Papanicolaou; HPV: papillomavirus umano; US: ecografia; PTLD: malattia linfoproliferativa post-trapianto; EBV: Epstein-Barr virus; NAT: tecniche di amplificazione degli acidi nucleici.

Alcuni dati recenti hanno dimostrato che è efficace anche nelle donne fino ai 45 anni. Nella popolazione trapiantata, i vaccini HPV sono generalmente sicuri. Tuttavia, la sieropositività è stata rilevata solo in circa il 50-60% dei pazienti, a seconda dei genotipi (44). Sebbene la vaccinazione HPV sia raccomandata per le donne dopo il trapianto, potrebbe essere più efficace vaccinare prima del trapianto.

### Gestione e trattamento dell'immunosoppressione nei riceventi di trapianto affetti da neoplasia

La gestione dell'immunosoppressione nei riceventi di trapianto neoplastici è complessa e impegnativa. È quindi necessario un approccio congiunto tra professionisti dei trapianti, oncologi e operatori sanitari dedicati ai fini di garantire cure ottimali ai nostri pazienti. È necessaria una comprensione meticolosa del rischio immunologico sottostante e della gravità del tumore per ottimizzare la dose di immunosoppressione e prevenire il rischio di rigetto acuto, bilanciando al contempo la necessità di indurre la regressione della lesione

maligna e di prevenirne la progressione futura. In assenza di evidenze di qualità, una riduzione giudiziosa del carico immunosoppressivo complessivo per i pazienti con neoplasie maligne a uno stadio da precoce a moderato può essere un primo passo ragionevole e questo dovrebbe essere condotto in accordo con i pazienti, informandoli sui potenziali effetti avversi. Per i pazienti con carcinoma a cellule squamose, esistono ora prove basate su studi che suggeriscono che la conversione a un inibitore di mTOR può ridurre il rischio di cancro a lungo termine (45,46). Tuttavia, l'uso di inibitori di mTOR può anche essere associato a un rischio più elevato di morte (47,48). Pertanto, non ci sono dati sufficienti per considerare gli inibitori di mTOR come protettivi contro altri tipi di cancro oltre al carcinoma a cellule squamose e al sarcoma di Kaposi (49).

#### Immunoterapia

L'uso di inibitori del checkpoint immunitario (ICI), vale a dire anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio

l'antigene 4 associato ai linfociti T citotossici (CTLA-4) o la proteina 1 della morte cellulare programmata o il suo ligando (PD-1/PD-L1), ha rivoluzionato il trattamento di una varietà di tumori maligni attraverso attivazione del sistema immunitario contro il cancro (50,51), e questo soprattutto in caso di melanoma, di carcinoma polmonare non a piccole cellule e di carcinoma a cellule renali. Tuttavia, il loro uso è limitato nei riceventi di trapianto dato il rischio di rigetto (52,53) e richiede ulteriori indagini.

### *Mettere le prospettive dei pazienti al centro della gestione della neoplasia*

I pazienti affetti da neoplasia e sottoposti a trapianto possono manifestare molteplici sintomi a causa delle molteplici morbidità. È, dunque, necessario un approccio multidisciplinare e personalizzato, piuttosto che un approccio unico per tutti.

### Conclusioni

Il tumore è la principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti sottoposti a trapianto di rene. Avere un tumore è un evento devastante per i pazienti e le loro famiglie. La gestione dell'immunosoppressione diventa complessa e impegnativa per la necessità da una parte di combattere la neoplasia e di ridurre il rischio di recidiva e, dall'altra, di mantenere basso il rischio di perdita dell'allotrapianto a causa di un rigetto. Attualmente, non ci sono delle linee di indirizzo standard di riduzione della quantità di immunosoppressione in sicurezza.

È necessario aderire quanto più possibile ai programmi di prevenzione primaria e di screening nei riceventi di trapianto anche se non sempre i risultati potrebbero corrispondere a quelli della popolazione generale.

Sono necessari sforzi di collaborazione tra professionisti sanitari, ricercatori e pazienti per individuare linee di indirizzo per supportare l'assistenza a lungo termine dei nostri pazienti.

### Disclosures

**Conflict of interest:** The Authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Bibliografia

- Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996;50(1):235-242. [CrossRef PubMed](#)
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-1730. [CrossRef PubMed](#)
- Wong G, Howard K, Chapman JR, et al. Comparative survival and economic benefits of deceased donor kidney transplantation and dialysis in people with varying ages and co-morbidities. *PLoS One.* 2012;7(1):e29591. PMID: PMC3261160. [CrossRef PubMed](#)
- Tong A, Budde K, Gill J, et al. Standardized outcomes in nephrology-transplantation: A global initiative to develop a core outcome set for trials in kidney transplantation. *Transplant Direct.* 2016;2(6):e79. PMID: PMC4946524. [CrossRef PubMed](#)
- Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study. *Int J Cancer.* 2013;132(6):1429-1438. [CrossRef PubMed](#)
- Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2140-2151. [CrossRef PubMed](#)
- Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(11):2185-2191. [CrossRef PubMed](#)
- Au EH, Chapman JR, Craig JC, et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(3):471-480. PMID: PMC6405152. [CrossRef PubMed](#)
- Lim WH, Turner RM, Chapman JR, et al. Acute rejection, T-cell-depleting antibodies, and cancer after transplantation. *Transplantation.* 2014;97(8):817-825. [CrossRef PubMed](#)
- Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99(5):1043-1050. [CrossRef PubMed](#)
- Wong G, Turner RM, Chapman JR, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation.* 2013;95(1):114-121. PubMed: 23222892. [CrossRef PubMed](#)
- Penn I. Evaluation of the candidate with a previous malignancy. *Liver Transpl Surg.* 1996;2(5)(suppl 1):109-113. [PubMed](#)
- Acuna SA, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Solid organ transplantation in patients with preexisting malignancies in remission: A propensity score matched cohort study. *Transplantation.* 2018;102(7):1156-1164. PMID: PMC7228636. [CrossRef PubMed](#)
- Lai MN, Wang SM, Chen PC, Chen YY, Wang JD. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):179-186. PMID: PMC2815723. [CrossRef PubMed](#)
- Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9581):59-67. [CrossRef PubMed](#)
- Kuschal C, Thoms KM, Boeckmann L, et al. Cyclosporin A inhibits nucleotide excision repair via downregulation of the xeroderma pigmentosum group A and G proteins, which is mediated by calcineurin inhibition. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):795-799. [CrossRef PubMed](#)
- Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(5):852-858. PMID: PMC2865745. [CrossRef PubMed](#)
- McGurgan IJ, McGuigan C. Nonmelanoma skin cancer risk awareness in azathioprine-treated myasthenia gravis patients. *Brain Behav.* 2015;5(10):e00396. PMID: PMC4614050. [CrossRef PubMed](#)
- Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation.* 2003;76(9):1289-1293. [CrossRef PubMed](#)
- Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, et al; Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(1):1-34. [CrossRef PubMed](#)
- Einollahi B, Simforoosh N, Lessan-Pezeshki M, et al. Genitourinary tumor following kidney transplantation: a multicenter study. *Transplant Proc.* 2009;41(7):2848-2849. [CrossRef PubMed](#)



22. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation*. 2009;87(9):1347-1359. [CrossRef PubMed](#)
23. Finelli A, Ismaila N, Bro B, et al. Management of small renal masses: american Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):668-680. [CrossRef PubMed](#)
24. Umbreit EC, Shimko MS, Childs MA, et al. Metastatic potential of a renal mass according to original tumour size at presentation. *BJU Int*. 2012;109(2):190-194. [CrossRef PubMed](#)
25. Karami S, Yanik EL, Moore LE, et al. Risk of renal cell carcinoma among kidney transplant recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3479-3489. PMID: PMC5104677. [CrossRef PubMed](#)
26. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2017;198(3):520-529. [CrossRef PubMed](#)
27. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75(5):799-810. [CrossRef PubMed](#)
28. Frascà GM, Brigante F, Volpe A, Cosmai L, Gallieni M, Porta C. Kidney transplantation in patients with previous renal cancer: a critical appraisal of current evidence and guidelines. *J Nephrol*. 2019;32(1):57-64. [CrossRef PubMed](#)
29. Tillou X, Guleryuz K, Doerfler A, et al; members of the Renal Transplantation Committee of the French Urological Association (CTAFU). Nephron sparing surgery for De Novo kidney graft tumor: results from a multicenter national study. *Am J Transplant*. 2014;14(9):2120-2125. [CrossRef PubMed](#)
30. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med*. 2015;4(9):1448-1459. PMID: PMC4567030. [CrossRef PubMed](#)
31. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2509-2530. [CrossRef PubMed](#)
32. Greenberg JN, Zwald FO. Management of skin cancer in solid-organ transplant recipients: A multidisciplinary approach. *Dermatol Clin* 29: 231–241, ix, 2011 [CrossRef PubMed](#)
33. Walsh SB, Xu J, Xu H, et al. Cyclosporine a mediates pathogenesis of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma by augmenting epithelial-mesenchymal transition: role of TGFβ signaling pathway. *Mol Carcinog*. 2011;50(7):516-527. PMID: PMC3110643. [CrossRef PubMed](#)
34. Brem R, Li F, Karran P. Reactive oxygen species generated by thiopurine/UVA cause irreparable transcription-blocking DNA lesions. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(6):1951-1961. PMID: PMC2665240. [CrossRef PubMed](#)
35. Chen K, Craig JC, Shumack S: Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 152: 518–523, 2005. [CrossRef PubMed](#)
36. Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2016;175(5): 1073-1075. [CrossRef PubMed](#)
37. Sunil M, Reid E, Lechowicz MJ. Update on HHV-8-associated malignancies. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):147-154. PMID: PMC2860558. [CrossRef PubMed](#)
38. Francis A, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Craig JC, Wong G. Incidence and predictors of post-transplant lymphoproliferative disease after kidney transplantation during adulthood and childhood: a registry study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(5): 881-889. [CrossRef PubMed](#)
39. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2015;15(10):2665-2673. PMID: PMC5726526. [CrossRef PubMed](#)
40. Larsen CP, Grinyó J, Medina-Pestana J, et al. Belatacept-based regimens versus a cyclosporine A-based regimen in kidney transplant recipients: 2-year results from the BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Transplantation*. 2010;90(12):1528-1535. [CrossRef PubMed](#)
41. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, et al. Treatment of PTLN with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant*. 2006;6(3):569-576. [CrossRef PubMed](#)
42. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(Suppl 2)(suppl 2):S87-S100. PMID: PMC3152279. [CrossRef PubMed](#)
43. Wong G, Howard K, Webster AC, Chapman JR, Craig JC. Screening for renal cancer in recipients of kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1729-1739. [CrossRef PubMed](#)
44. Kumar D, Unger ER, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013; 13(9):2411-2417. PMID: PMC4583130. [CrossRef PubMed](#)
45. Lim WH, Russ GR, Wong G, Pilmore H, Kanellis J, Chadban SJ. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney Int*. 2017;91(4):954-963. [CrossRef PubMed](#)
46. Ying T, Wong G, Lim WH, et al. Everolimus and long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients: A registry-based 10-year follow-up of 5 randomized trials. *Transplantation*. 2019;103(8):1705-1713. [CrossRef PubMed](#)
47. Badve SV, Pascoe EM, Burke M, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors and clinical outcomes in adult kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1845-1855. PMID: PMC5053777. [CrossRef PubMed](#)
48. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2014;349(nov24 1):g6679. PMID: PMC4241732. [CrossRef PubMed](#)
49. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101(1):45-55. [CrossRef PubMed](#)
50. Bhatia S, Tykodi SS, Lee SM, Thompson JA. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29(2):126-135. [PubMed](#)
51. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al; CheckMate 025 Investigators. CheckMate 025 Investigators : nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-1813. PMID: PMC5719487. [CrossRef PubMed](#)
52. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):106. PMID: PMC6469201. [CrossRef PubMed](#)
53. d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2457-2465. [CrossRef PubMed](#)





# Giornale di Clinica Nefrologica e Dialisi

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

ISSN 2705-0076

**ABOUTSCIENCE**