

## I RISULTATI DEGLI STUDI CLINICI CONDOTTI IN ITALIA SALA PLENARIA Mercoledì, 10 Ottobre 2007 - ore 11.30-13.00

### RISCHIO CARDIOVASCOLARE (CV) E INFIAMMAZIONE CRONICA NELL'UREMIA: ANALISI A DUE ANNI DELLO STUDIO RISCAVID

Panichi V, Manca Rizza G, Paoletti S, Filippi C, Consani C, Mantuano E, Marchetti V, Cupisti A, Beati S, Lippi A, Aloisi M, Antonelli A, Donati G, Bigazzi R, Rindi P, Barsotti G, Palla R  
Gruppo di studio Riscavid, Area Vasta Toscana di Nord-Ovest

**Introduzione.** Lo studio RISCAVID (rischio cardiovascolare nei pazienti in dialisi) è uno studio prospettico osservazionale, iniziato nel giugno 2004, che ha coinvolto tutti gli oltre 800 pazienti in trattamento dialitico e peritoneale dei centri nefrologici dell'area vasta nord-ovest della Toscana.

**Scopi.** Questo studio si propone di chiarire il ruolo dell'infiammazione cronica sulla morbilità e mortalità nei pazienti dializzati.

**Materiali e metodi.** Sono state registrate le caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche iniziali della popolazione. La presenza di malattia CV è stata determinata su base anamnestica e strumentale. L'infiammazione cronica è stata valutata tramite il dosaggio centralizzato della PCR (nephelometria ad alta sensibilità Bering), IL-6 e IL-8 (EIA Bender). I 1757 pazienti in HD (età media 66 anni, età dialitica media 69 mesi, diabete 19%) sono stati seguiti per ventiquattro mesi registrando la mortalità totale, la mortalità CV e gli eventi CV maggiori non fatali (infarto, stroke e ictus). La significatività statistica è stata determinata con le curve di Cox e l'analisi multivariata.

**Risultati.** I nostri dati confermano l'elevata mortalità nei pazienti HD (mortalità totale 12.9%/anno, mortalità CV 5.9%/anno). I pazienti con PCR >5 mg/dl (48% del totale) hanno presentato un rischio significativamente maggiore sia per eventi CV mortali (ECVM) e mortalità totale (mortalità CV 14.4% vs 7.9% RR 1.82, p<0.001; mortalità totale 34% vs 16% RR 2.1 p<0.001). I pazienti nel più alto terzile di PCR (PCR >10 mg/dl) confrontati con quelli nel più basso (PCR <3.5 mg/dl) mostrano un rischio relativo di mortalità CV di 1.8 e di 2.57 per la mortalità totale (p<0.001). I pazienti che presentavano, contemporaneamente, elevati livelli di PCR ed interleuchine pro-infiammatorie (PCR > 5 mg/dl, IL-6 > 3.2 pg/ml, IL8 > 1 pg/ml) dopo due anni hanno presentato un rischio statisticamente maggiore per eventi CV (RR 3.6; p<0.001) e per mortalità totale (RR 2.57; p<0.001). I pazienti con malnutrizione (albuminemia < 3.5 g/dl) ed elevati indici di infiammazione hanno evidenziato un RR crescente di morbilità e mortalità CV e totale (5.0 e 3.6 rispettivamente; p<0.001). L'analisi multivariata ha evidenziato la PCR come il più potente predittore indipendente di mortalità.

**Conclusioni:** I dati a due anni dello studio RISCAVID confermano l'importanza dell'infiammazione come fattore di rischio CV e di mortalità totale nella popolazione uremica in dialisi. L'elevata mortalità in questa popolazione di pazienti in HD è associata all'esistenza della sindrome MIA (malnutrizione, infiammazione ed aterosclerosi). La PCR si conferma come l'indice di maggior potere predittivo di mortalità nei pazienti in HD.

1

Il modello di Cox (rischio relativo e intervallo di confidenza 95%) evidenziava che l'età (1.02, 1.01-1.03, P<0.0001), diabete (1.29, 1.01-1.62, P=0.042), malattia CV (1.51, 1.19-1.92, P=0.001), e proteinuria (1.14, 1.07-1.21, P<0.0001) erano predittori di morte renale, laddove un ruolo protettivo si osservava per livello di GFR (0.93, 0.92-0.95, P<0.0001), Hb (0.92, 0.86-0.99, P=0.030) e uso di statine (0.63, 0.46-0.86, P=0.004). Sesso, PAS, CT, CEI/ARB risultavano non significativi.

**Conclusioni.** Questo studio dimostra, per la prima volta, che nei nefropatici seguiti stabilmente e in Nefrologia l'incidenza di morte è meno frequente di ESRD e non associata al grado di IRC. In questi pazienti, la sopravvivenza renale può essere ulteriormente migliorata mediante un più ampio uso di statine e un trattamento più intensivo di proteinuria e anemia.

2

### INCIDENZA DI DIALISI (ESRD), MORTALITÀ, E PREDITTORI DI MORTE RENALE IN PAZIENTI IRC SEGUITI REGOLARMENTE NELLE NEFROLOGIE ITALIANE: STUDIO PROSPETTICO DELLA COORTE "TARGET BLOOD PRESSURE LEVELS (TABLE)"

De Nicola L<sup>1</sup>, Minutolo R<sup>1</sup>, Cianciaruso B<sup>2</sup>, Postorino M<sup>3</sup>, Cariddi G<sup>3</sup>, Nappi F<sup>4</sup>, Bonomini M<sup>5</sup>, Lupo A<sup>6</sup>, Giordano R<sup>7</sup>, Savica V<sup>8</sup>, Bellinghieri G<sup>8</sup>, Castellino P<sup>9</sup>, Di Iorio B<sup>10</sup>, Martignetti V<sup>11</sup>, Morrone L<sup>11</sup>, Giuseppe Conte per il Gr. di Studio TABLE<sup>1</sup>

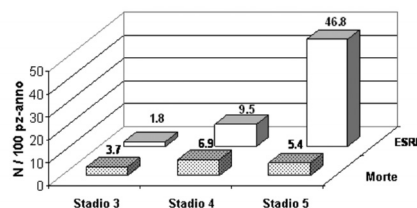
<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli; <sup>2</sup>Divisione di Nefrologia, Università Federico II, Napoli; <sup>3</sup>C.N.R. Reggio Calabria; <sup>4</sup>P.O. di Nola; <sup>5</sup>Università di Chieti, Chieti; <sup>6</sup>Università di Verona, Verona; <sup>7</sup>P.O. di Martina Franca, Taranto; <sup>8</sup>Università di Messina, Messina; <sup>9</sup>Università di Catania, Catania; <sup>10</sup>P.O. di Solofra, Avellino; <sup>11</sup>P.O. di Benevento

**Introduzione.** In coorti di pazienti IRC selezionati dalla popolazione generale, l'incidenza di morte è 2-50 volte maggiore di ESRD e proporzionale al grado di severità dell'IRC. Al contrario, la prognosi dei pazienti seguiti stabilmente in Nefrologia è tuttora sconosciuta.

**Scopo.** Valutare prognosi e fattori predittivi della morte renale nella coorte TABLE.

**Pazienti e Metodi.** La vasta coorte prospettica TABLE era costituita arruolando in 26 Nefrologie Italiane, durante un semestre del 2002/03, tutti i pazienti consecutivi con diagnosi di IRC, GFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> -no ESRD e visite nefrologiche periodiche da ≥6 mesi. Il follow-up per la morte renale (morte da qualsiasi causa, ESRD) terminava il 30/11/06. L'analisi di sopravvivenza era eseguita valutando tassi di incidenza e modello di regressione di Cox.

**Risultati.** Dei 1353 pazienti sottoposti a screening, 1269 erano selezionati (stadio K/DOQI 3, 4, 5: 596, 504, 169). In basale, l'età era 66±14 anni, maschi 57%, diabetici 28%, malattia cardiovascolare (CV) 31%, GFR 30.4±13.8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pressione arteriosa sistolica (PAS) 139±18 mmHg, colesterolemia totale (CT) 199±42 mg/dl, Emoglobina (Hb) 12.5±1.8 g/dl, proteinuria 1.03±1.43 g/die. CEI o ARB erano prescritti nel 72% dei pazienti, statine nel 21%, eritropoietina nel 13%. Durante una mediana di 30 mesi di osservazione, 258 pazienti raggiungevano ESRD e 150 morivano (68% per causa CV), con un tasso di incidenza di 8.8 versus 5.1/100 pz-anno (Figura).



(segue)

### COME PUÒ CAMBIARE L'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI PASSANDO DAL KAPLAN-MEIER ALLA REGRESSIONE DI COX: DATI DEL TRIAL MULTICENTRICO SU STEROIDI O STEROIDI+AZATIOPRINA IN PAZIENTI CON NEFROPATIA IgA

Andrulli S<sup>1</sup>, Pozzi C<sup>1</sup>, Cirami L<sup>2</sup>, Procaccini DA<sup>3</sup>, Rustichelli R<sup>4</sup>, Pecchini P<sup>5</sup>, Segagli S<sup>6</sup>, Amico L<sup>7</sup>, Garozzo M<sup>8</sup>, Grillo C<sup>9</sup>, Finocchiaro P<sup>10</sup>, Locatelli F<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Nefrologia, Lecco; <sup>2</sup>Divisione di Nefrologia "Careggi", Firenze; <sup>3</sup>Divisione di Nefrologia, Foggia; <sup>4</sup>Divisione di Nefrologia, Reggio Emilia; <sup>5</sup>Divisione di Nefrologia, Cernusco; <sup>6</sup>Divisione di Nefrologia, Pavia; <sup>7</sup>Divisione di Nefrologia, Palermo; <sup>8</sup>Divisione di Nefrologia, Acireale; <sup>9</sup>Divisione di Nefrologia, Como; <sup>10</sup>Divisione di Nefrologia, Reggio Calabria

**Introduzione.** Molti studi clinici basati su analisi di sopravvivenza basano la descrizione dei risultati sul metodo di Kaplan-Meier o più spesso sull'uso della regressione multipla di Cox, che offre la possibilità di valutare l'effetto di interesse dello studio, al netto di possibili confondenti. Quest'ultimo approccio, pur essendo necessario, può capovolgere i risultati, rendendo piuttosto problematica l'interpretazione degli stessi. La letteratura scientifica è ricca di questi esempi a cui non si presta la dovuta attenzione, con la possibilità di interpretazioni arbitrarie dei risultati.

**Metodi.** Questo studio si basa sui dati di un lavoro multicentrico in pazienti con nefropatia IgA trattati a random con ciclo di steroidi o steroidi+azatioprina per 6-12 mesi. La presenza di insufficienza renale e il tempo trascorso dalla diagnosi sono stati considerati fattori rilevanti, per cui in base a questi due fattori sono state previste a priori 3 Liste di randomizzazione: Lista 1 (creatininemia ≤2 mg/dl, biopsia ≤12 mesi, terapia per 6 mesi), Lista 2 (creatininemia ≤2mg/dl, biopsia >12 mesi, terapia per 6 mesi) e Lista 3 (creatininemia >2 mg/dl, biopsia in qualsiasi tempo, terapia per 12 mesi). Scopo dello studio è mettere in evidenza l'effetto diverso della Lista sulle curve di sopravvivenza costruite in base al metodo di Kaplan-Meier e in base alla regressione multivariata di Cox. La variabile di interesse è la velocità di progressione (tempo all'aumento del 50% della creatinemia basale). Fattori saggiati: terapia sperimentale (steroidi+aza vs solo steroidi), Lista, creatinemia basale, sesso, proteinuria, pressione arteriosa e terapia antiipertensiva.

**Risultati.** 251 pazienti (186 maschi) di 39±13 anni sono stati randomizzati alla terapia con steroidi (129 pz) o steroidi+aza (122 pz), Lista 1 (174 pz), Lista 2 (33 pz), Lista 3 (44 pz). Dopo un follow-up mediano di 4.0 anni sono stati osservati 36 end-point (14.3%). L'analisi univariata secondo Kaplan-Meier conclude per assenza di un effetto di steroidi+aza rispetto ai soli steroidi (sopravvivenza a 5 anni 82% in entrambi i gruppi, log-rank test P 0.637). La Lista, all'analisi univariata, risulta un fattore prognostico rilevante (sopravvivenza a 5 anni: Lista 1 91%, Lista 2 74%, Lista 3 48%, log-rank test P <0.001) con una cattiva prognosi per i pazienti della Lista 3. Alla regressione di Cox (insieme all'ef-

(segue)

fetto prognostico atteso di creatinemia iniziale, proteinuria ad inizio e durante follow-up e terapia antiipertensiva) le Liste 1 (RR 4.8, P 0.030) e 2 (RR 8.2, P 0.004) risultano associate a un rischio maggiore rispetto alla Lista 3.

**Conclusioni.** L'analisi di Cox conferma il ruolo prognostico sfavorevole di fattori attesi come la presenza ad inizio studio di una insufficienza renale, di una proteinuria patologica e di una terapia antiipertensiva, tutti indici della presenza già ad inizio studio di un danno renale rilevante. Anche il ruolo prognostico negativo di un aumento della proteinuria durante il follow-up era atteso. Il ruolo prognostico della Lista invece suggerisce risultati contrapposti a quelli delle curve di Kaplan-Meier, più realistiche e di più immediata comprensione. L'effetto Lista in direzione opposta evidenziato dall'analisi di Cox porterebbe ad una mis-interpretazione dei risultati dello studio, se non fossero preceduti e accompagnati dalle curve di Kaplan-Meier, che andrebbero quindi sempre richieste per descrivere un lavoro scientifico basato sulla sopravvivenza.

### STUDIO EUROPEO MULTICENTRICO CONTROLLATO E RANDOMIZZATO (CREMS) SULLA MORTALITÀ IN PAZIENTI UREMICI CRONICI: CONFRONTO TRA ACETATE FREE BIOFILTRATION (AFB) E BICARBONATO DIALISI (BD)

Santoro A<sup>1</sup>, Tessitore N<sup>2</sup>, Panzetta O<sup>3</sup>, Wizemann V<sup>4</sup>, Neumann K<sup>5</sup>, London G<sup>6</sup>, Perrone B<sup>7</sup>, Perez R<sup>8</sup>, Martinez Ara J<sup>9</sup>, Esteban J<sup>9</sup>, Miguel JL<sup>8</sup>, Ferramosca E<sup>1</sup>, Poli A<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia Dialisi e Ipertensione, Malpighi, Bologna; <sup>2</sup>Nefrologia e Dialisi, Policlinico Borgo Roma, Verona; <sup>3</sup>Nefrologia e Dialisi, Ospedale Reg. Maggiore, Trieste; <sup>4</sup>Nephrologie, PHV, Giessen, Germany; <sup>5</sup>Magdeburg, Germany; <sup>6</sup>Nephrologie, Centre Hospitalier F.H. Manhès, Fleury, France; <sup>7</sup>Nephrologie, Hopital S. Louis, Saintes Cedex, France; <sup>8</sup>Nefrologia, Hospital "Gregorio Marañon" Adultos Madrid, Spain; <sup>9</sup>Servicio de Nefrologia, Hospital Xeral "Cristal-Pinor", Ourense, Spain

**Introduzione.** Sino ad ora trial di confronto tra AFB e BD si sono focalizzati prevalentemente sui sintomi intradialitici, mentre pochi studi hanno tentato di verificare il ruolo della assenza di acetato nel bagno sulla sopravvivenza.

**Scopi.** Lo scopo del presente studio è valutare se l'AFB sia in grado di modificare la mortalità a lungo termine in confronto con la BD. Abbiamo realizzato uno studio multicentrico controllato e randomizzato (CREMS) in 362 pz uremici con elevato grado di comorbidità [anziani (>60 aa) o ipotesi (>5 episodi ipotensivi al mese) o diabetici] provenienti da 94 Centri dialisi in Europa nel periodo 1998 - 2003.

**Pazienti e Metodi.** I pz (211 M, 151 F, età 68 ± 9 anni) sono stati sottoposti a BD (192 pz) o a AFB (170 pz) attraverso una randomizzazione a blocchi. Il ruolo del tipo di trattamento (BD o AFB) è stato valutato attraverso analisi di Cox su tutte le cause di morte (TCM) e sulla mortalità cardiovascolare (MCV). Tale analisi è stata aggiustata per le caratteristiche demografiche di base e per i vari predittori di morte: le comorbidità (misurate con il Charlson Comorbidity Index, CCI), il BMI, la pressione arteriosa sistolica predialitica (PASp) [stratificando i pz in: normotesi, N, se PASp <140 mmHg, mediamente ipertesi, MI, se PASp tra 140-160 mmHg, ipertesi gravi, IG, se PASp >160 mmHg], indice di massa ventricolare sinistra (LVMi), lipidi, spKt/V, emoglobina, albumina, prodotto CaxP.

**Risultati.** I due gruppi sono risultati omogenei per tutte le caratteristiche di base, eccetto per una più alta prevalenza di pz ipotesi in AFB (39.4% vs 26.6% in BD; p=0.010). I drop-out sono stati pari a 20% in BD e a 24% in AFB. Il TCM fu del 30% in BD e del 33% in AFB con un tasso medio annuale di mortalità del 11.3%. Le morti per cause cardiovascolari furono 22% in BD e il 15% in AFB (p=0.010). L'accesso vascolare (HR 1.88; 95%CI 1.02-3.46 CVC/PTFE vs AVF; p=0.043), il più alto valore base del CCI (HR 1.22; 95%CI 1.07-1.39; p=0.002) e l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) (HR 1.68; 95%CI 1.05-2.71; p=0.032) sono risultati predittori significativi di TCM. Il CCI (HR 1.26; 95%CI 1.08-3.46; p=0.004) e il rapporto CaxP (HR 1.02; 95%CI 1.00-1.03; p=0.039) sono stati gli unici predittori di MCV. Il tipo di trattamento, il CCI, e le variazioni di PASp durante il follow-up

(segue)

3

sono stati determinanti di mortalità significativi nel sottogruppo dei pz MI (Tab).

**Conclusioni.** Il nostro studio dimostra che in una popolazione di pz critici in trattamento emodialitico si è avuta una mortalità in 4 anni sorprendentemente bassa per la TCM. La MCV è risultata significativamente più bassa in AFB rispetto alla BD nel sottogruppo dei pz MI; in questo sottogruppo l'AFB è risultata uno dei determinanti nel ridurre la MCV tanto quanto il CCI e le modifiche della PASp.

Analisi multivariata dei determinanti della MCV in 146 MI pz (modello di regressione proporzionale di Cox).

Trattamento	HR	95% CI	p
BD	1.00		
AFB	0.31	0.12 - 0.81	0.017
CCI	1.27	1.05 - 1.55	0.015
PASp	1.04	1.00 - 1.09	0.044

4