

Integrated **CO**nservative-**PE**ritoneal dialysis in **CKD**-stage 5

I-COPE-CKD

- L. De Nicola, V. Bellizzi, R. Minutolo, A. Cupisti
(per Gruppo di Studio “*Terapia Conservativa della CKD*”)
- G. Cabiddu, G. Cancarini, R. Russo, M. Sandrini
(per Gruppo di Studio “*Dialisi Peritoneale*”)



RAZIONALE DELLO STUDIO

Diversi studi osservazionali pubblicati nel corso dell'ultima decade sul decorso dei pazienti con malattia renale cronica (CKD) avanzata hanno evidenziato che la terapia conservativa prescritta dallo specialista Nefrologo consente di mantenere in questi pazienti un adeguato profilo metabolico-nutrizionale e una discreta qualità di vita (QdV), migliorando nel contempo la prognosi cardiovascolare (CV) e ritardando la necessità di terapia dialitica [1-9].

L'ultimo punto è di grande rilevanza non solo per l'impatto negativo dei costi economici e sociali associati all'emodialisi extracorporea (HD), terapia sostitutiva iniziale in oltre l'80-90% dei pazienti uremici (ESRD) [10-13], ma anche, e soprattutto, per l'incremento significativo del rischio CV che risulta essere particolarmente evidente nei pazienti che iniziano il trattamento HD [14-19]. Va inoltre sottolineato che l'inizio della HD nei pazienti anziani, che notoriamente rappresentano la maggioranza della popolazione con CKD, si associa non solo ad una riduzione marcata della sopravvivenza ma anche al drammatico peggioramento dello stato nutrizionale e della capacità funzionale nelle attività quotidiane [12-14,20-22].

Tuttavia l'efficacia della terapia conservativa (TC) diminuisce con il progredire della CKD a causa della comparsa di resistenza alla terapia, come dimostrato dal ridotto raggiungimento degli obiettivi terapeutici per i principali fattori di rischio modificabili (ipertensione, proteinuria, anemia ed iperfosforemia) nello stadio 5 rispetto agli stadi iniziali della CKD [6,23-25]. In particolare, nella cosiddetta fase predialitica (stadio 5), l'ipertensione arteriosa diventa resistente a causa del maggior grado di espansione di volume secondario alla minore risposta ai diuretici (per ridotto carico filtrato, acidosi, ipoalbuminemia) ed alla maggiore incidenza di effetti collaterali della terapia diuretica ad alte dosi (iperazotemia, alterazioni elettrolitiche, crampi) [26]. Analogamente, l'implementazione di altri interventi antipertensivi, quali la restrizione dell'introito sodico e l'uso di farmaci inibenti il sistema renina angiotensina (RAS), diventa problematico per l'aumentato rischio di insufficienza renale acuta e iperpotassiemia [27]. Il conseguente ridotto controllo dello stato ipertensivo, soprattutto nelle ore notturne, è oggi considerato maggiore fattore di rischio per la progressione all'ESRD e l'insorgenza di eventi CV fatali e non fatali [28-30]. Al contrario, il

controllo ottimale della pressione arteriosa ($\leq 130/80$ mmHg) nel periodo pre-ESRD migliora significativamente la sopravvivenza del paziente nel corso della fase dialitica [31].

La terapia delle fasi avanzate della CKD è pertanto oggi considerata area di maggiore interesse nel campo della ricerca nefrologica [32]. In particolare è essenziale valutare la possibilità di rinviare il trattamento HD migliorando sia lo stato volemico/ipertensivo che il quadro metabolico preservando nel contempo un adeguato stato nutrizionale, la qualità di vita e la capacità funzionale.

IPOTESI DI STUDIO

Nel paziente con CKD avanzata (stadio 5) e complicata, integrare la terapia conservativa con una “bassa” dose di dialisi domiciliare potrebbe consentire di migliorare il controllo del volume extracellulare e delle alterazioni metaboliche senza compromettere in modo significativo la qualità di vita del paziente, o addirittura migliorandola per il ridotto peso delle prescrizioni nutrizionali e farmacologiche. Questo approccio, inoltre, permetterebbe di prolungare la funzione dei nefroni residui [33,34], ritardando quindi la necessità di dialisi “a dose piena”, onerosa innanzitutto per il paziente ma anche per il servizio sanitario nazionale.

In questo intervento integrato, è auspicabile che la terapia dialitica da scegliere sia la dialisi peritoneale (PD), dati i molteplici vantaggi rispetto alla HD:

- (I) la PD è la terapia domiciliare di riferimento essendo meno invasiva rispetto alla HD per la vita sociale e lavorativa del paziente;
- (II) gli effetti negativi sulla emodinamica sistemica sono ridotti in PD versus HD, per cui il danno ischemico su cuore e cervello è minore [35,36];
- (III) la maggiore stabilità emodinamica di PD consente il mantenimento di funzione renale residua e diuresi residua per un maggiore periodo di tempo versus HD [37-39];
- (IV) le caratteristiche di cui sopra, ed il miglioramento della tecnica con riduzione dei tassi di infezione, hanno migliorato negli ultimi anni i tassi di sopravvivenza in PD, ora superiori a quelli dei pazienti HD, sia prevalenti sia incidenti in dialisi [10,40].

Pertanto, queste peculiarità, nonché i minori costi della tecnica [41-43], hanno indotto diversi Autori ad ipotizzare un approccio “*PD first*” al paziente con CKD avanzata in cui la PD viene ad essere proposta *sempre e comunque* come metodica dialitica di prima scelta [43-45].

CONTESTO DELLO STUDIO

Un inizio “*soft*” di dialisi peritoneale, la cosiddetta *PD incrementale* è la modalità di inizio in più del 30% circa dei pazienti avviati alla PD [46]. Tuttavia, gli studi disponibili su questo argomento sono pochi [47-53]. I risultati, nell’insieme, sono incoraggianti in quanto suggeriscono che il paziente può posporre la dialisi “a dose piena” per 16-17 mesi. Si deve sottolineare, però, che **gli studi ad oggi disponibili sulla PD incrementale presentano importanti limiti metodologici, quali il disegno retrospettivo, la raccolta dati in un singolo centro, il basso numero di pazienti esaminati (da 5 a 39 pazienti massimo), ed infine la mancata descrizione delle informazioni sulla concomitante TC in termini sia di obiettivi terapeutici perseguiti sia degli interventi nutrizionali e farmacologici effettuati (Tabella 1).**

APPROPRIATEZZA CLINICA DELLO STUDIO

La popolazione oggetto dello studio è costituita da pazienti con CKD-stadio 5, diagnosticata in Nefrologia, e con complicanze non più responsive alla sola TC impostata dallo specialista Nefrologo. Queste caratteristiche indicano di fatto l’inizio della terapia sostitutiva in accordo alle più recenti Linee Guida per la pratica clinica Nefrologica [54,55]. Le Linee Guida infatti raccomandano di impiegare la TC al fine di mantenere asintomatico il paziente con CKD stadio 5, laddove la comparsa di complicazioni non più responsive alla sola TC pone la necessità di iniziare la terapia sostitutiva. E' da sottolineare che **tali indicazioni sono indipendenti dal valore di GFR (Tabella 2).** D'altra parte, nella pratica clinica quotidiana, è il quadro clinico, piuttosto che il livello di funzione renale residua (FRR), il principale fattore che influenza la decisione di iniziare o meno la terapia dialitica. A testimonianza di quanto detto, gli studi osservazionali sull'argomento riportano che il valore di eGFR al momento di inizio di HD o PD, è in media di 10 mL/min/1.73 m², ma i valori individuali sono estremamente variabili [56-60].

Pertanto, proporre al paziente “stadio 5-complicato” un inizio “on time” della dialisi con una bassa dose di PD in aggiunta alla terapia conservativa standard è un approccio razionale e coerente con le attuali Linee Guida.

PROTOCOLLO DI STUDIO

Scopo

Valutare l'effetto della aggiunta alla TC già praticata di una bassa dose di PD (1-2 scambi/die) o APD (*automated peritoneal dialysis*, sino a 4 sessioni/settimana) sulla necessità di dose dialitica piena (≥ 3 scambi/die di CAPD o APD ≥ 5 sessioni/settimana o HD quotidiana) in pazienti CKD stadio 5 con complicanze non più responsive alla TC prescritta dal Nefrologo.

L'ipotesi è che la terapia integrata consenta di rinviare l'inizio della dialisi a dose piena per un periodo più lungo rispetto alla sola TC e senza eventi avversi.

Disegno

Studio spontaneo, osservazionale, prospettico, multicentrico.

Pazienti

La terapia integrata sarà proposta a tutti i pazienti consecutivi, seguiti in 33 U.O. di Nefrologia e Dialisi (**ALLEGATO A**). Lo studio sarà proposto a tutti i pazienti, a partire da Gennaio 2017, che presentano indicazioni all'inizio della terapia sostitutiva renale (Tabella 2). I pazienti inizieranno la low-dose PD in aggiunta alla terapia conservativa multifattoriale [61,62].

Criteri di inclusione:

- ✓ Età >18 anni
- ✓ Pazienti con CKD stadio 5
- ✓ Follow up nefrologico nel centro partecipante allo studio di almeno tre mesi prima dell'arruolamento.
- ✓ Disponibilità a firmare modulo di consenso informato (**ALLEGATO B**)
- ✓ Indicazioni al trattamento sostitutivo renale secondo le attuali linee guida (Tabella 1).

NB: poiché i sintomi uremici sono spesso vaghi ed aspecifici, le caratteristiche dei pazienti arruolati potrebbero essere estremamente variabili. **Per limitare la eterogeneità delle caratteristiche basali dei**

pazienti arruolati, è consigliabile uniformare la selezione tra i diversi centri. Gli sperimentatori sono pertanto invitati ad selezionare i pazienti con **FRR di 5-7 mL/min/1.73 m²**, misurata come media della clearance dell'urea e della creatinina, che corrisponde approssimativamente a GFR di 7-10 mL/min/1.73 m² stimato con la formula MDRD [54,55], ed **almeno due delle complicazioni tra le seguenti:**

- ≥ 2 ospedalizzazioni negli ultimi sei mesi dovuti al peggioramento della CKD o ad una delle sue complicazioni;
- fatica e malessere;
- sintomi gastrointestinali (anoressia e/o nausea e/o vomito);
- iperazotemia severa in assenza di disidratazione (Urea >250 mg/dL)
- neuropatia periferica;
- prurito;
- diatesi emorragica;
- peggioramento dello stato nutrizionale testimoniato dalla riduzione della massa muscolare $>5\%$ negli ultimi 3 mesi o $>10\%$ negli ultimi 6 mesi e/o albumina sierica <3.5 g/dL (se non nefrosica) e/o colesterolo totale <100 mg/dL (se non in trattamento con statine);
- edema periferico o moderata congestione polmonare, nonostante il trattamento diuretico;
- ipertensione arteriosa non controllata nonostante un trattamento ottimale: PA clinica $>130/80$ mmHg se proteinuria >300 mg/24 ore e/o PA 24 ore anormale (PA diurna $\geq 135/85$ e/o PA notturna $\geq 120/70$ mmHg, nonostante la terapia antipertensiva;
- anemia refrattaria: Hb <10 g/dL nonostante terapia;
- acidosi refrattaria: bicarbonatemia venosa <22 mmol/L nonostante terapia;
- Iperkaliemia refrattaria: potassiemia ≥ 6.0 mmol/L nonostante terapia;
- Parametri di laboratorio della CKD Mineral Bone Disease (CKD-MBD) non controllati nonostante terapia (almeno un parametro tra Ca, P e PTH con valore che ricada fuori dal range di normalità per il laboratorio del centro partecipante).

Criteri di esclusione:

- ✓ Sintomi uremici che rendono urgente la dialisi per la prognosi *quoad vitam* (e.g. sierosità, oliguria, iperkaliemia/ipertensione di grado severo, edema polmonare);
- ✓ CKD in trapiantato renale
- ✓ grave danno cognitivo;
- ✓ gravidanza o allattamento;
- ✓ trattamento con steroidi o farmaci citotossici;
- ✓ Insufficienza Renale Acuta (IRA);
- ✓ neoplasia maligna in fase attiva;
- ✓ controindicazioni assolute alla DP (aderenze addominali, aneurisma addominale, obesità severa-BMI >35 kg/m², ileo- or colo-stomia, cirrosi epatica scompensata, diverticolite acuta, cancro dell'intestino, ernia inguinale e/o addominale non riparabile chirurgicamente, assenza di domicilio fisso).

Endpoints

Primario:

Tempo alla “dose piena” di dialisi (≥ 3 scambi al giorno di CAPD, o APD ≥ 5 sessioni/settimana, o inizio HD). La necessità di “dose dialitica piena” sarà definita (e motivata dai singoli centri per ciascun paziente) sulla scorta del quadro clinico-metabolico oltre che del dato di adeguatezza dialitica (valore target del Kt/V totale settimanale: ≥ 1.7). *Co-primary endpoint* sarà la morte da tutte le cause.

Secondari:

- ✓ Tempo alla dose piena di dialisi
- ✓ Tempo alla morte per qualsiasi causa
- ✓ Tempo agli eventi CV fatali e non fatali
- ✓ Declino GFR (slope).

- ✓ Stato nutrizionale ed introito di nutrienti, mediante valutazione dell'altezza, del peso corporeo, della circonferenza del braccio e del rapporto vita/anca, misurazioni sieriche ripetute di urea, creatinina, albumina sierica, colesterolo totale, trigliceridi, transferrina, bicarbonato, Proteina C reattiva e conta dei linfociti (o percentuale), oltre che misurazione dell'escrezione urinaria giornaliera di urea, sodio, potassio e creatinina. [63]
- ✓ Qualità della Vita, Attività Fisica, Capacità Funzionale
- ✓ Prevalenza di raggiungimento degli obiettivi terapeutici metabolici (Bicarbonato 22-26 mmol/L, Hb 10-12 g/dL, sP \leq 4.5 mg/dL)
- ✓ Prevalenza di Ipertensione controllata (PA \leq 130/80 mmHg se proteinuria $>$ 300 mg/die or $<$ 140/90 mmHg se se proteinuria $<$ 300 mg/die)
- ✓ Prevalenza di raggiungimento degli obiettivi terapeutici alla valutazione della pressione 24 ore (PA diurna $<$ 135/85 e PA notturna $<$ 120/70 mmHg)
- ✓ Farmaci prescritti (numero e dosaggi)
- ✓ Tasso di peritoniti e sopravvivenza renale dopo primo episodio (HD a piena dose o mortalità)
- ✓ Numero, durata e cause di ospedalizzazione
- ✓ Mortalità nel primo anno di trattamento dialitico a dose piena.

Procedure

Basale dello studio è la visita in cui il paziente, previa firma del consenso informato, acconsente alla partecipazione allo studio. Come mostrato nella flow chart (Figura 1), tutti i pazienti saranno seguiti per tre anni dopo la visita basale. I dati di FU saranno registrati ogni 6 mesi fino all'endpoint primario. Lunghezza massima del FU sarà di 36 mesi dopo la visita basale. I pazienti che iniziano la dialisi a dose piena saranno seguiti per un ulteriore anno solo per l'analisi di sopravvivenza.

La necessità di dialisi a dose piena (componente dell'endpoint composito primario: morte renale) sarà decisa individualmente dal nefrologo del centro partecipante allo studio, in relazione al quadro clinico ed ai dati di laboratorio e ne saranno specificamente riportate le cause.

La TC sarà quella già praticata da paziente. Tale terapia, farmacologica e nutrizionale, potrà essere modificata dal nefrologo nel corso dello studio in base agli effetti volemic-metabolici della PD low dose.

Per quanto riguarda la parte nutrizionale della TC, è auspicabile, ma non obbligatorio, che i pazienti da almeno tre mesi prima della valutazione basale (ossia prima dell'inizio della PD low-dose) siano già tenuti a dieta ipoproteica-iposodica (30-35 kcal/kg, 0.6-0.8 g/kg proteine con o senza chetoanaloghi, 600-800 mg/die di P, 5-6 g NaCl/die). Se richiesto, schemi dietetici saranno inviati ai singoli investigatori dal comitato scientifico.

Si aggiungeranno inoltre supplementi di ferro (se TSAT<20% e/o Ferritina <100 µg/L), bicarbonato orale (se bicarbonato venoso <22 mmol/L) ed eventualmente, analoghi di Vitamina D (non è necessario il dosaggio sierico della vitamina D, poiché il livello ottimale di vitamina D in questi pazienti è ancora incerto).

Uno dei principali obiettivi terapeutici dello studio è quello tentare di preservare la FRR. A tale scopo sarà necessario verificare con massima attenzione il "peso secco", mediante lo stretto monitoraggio della PA, che potrà comprendere la misurazione a domicilio e/o dell'ABPM, al fine di evitare gli effetti negativi di riduzione eccessiva dei livelli pressori, ma evitare anche l'ipervolemia, che aumentando i livelli pressori, aumenta il rischio CV e non favorisce il mantenimento della funzione renale residua nei pazienti in PD [64].

Nei pazienti saranno misurati i parametri relativi all'adeguatezza dialitica, quali Kt/V totale settimanale (goal ≥ 1.7) [65-67].

I pazienti inizieranno con un singolo scambio al giorno ed eventualmente ne sarà aggiunto un secondo sulla base del controllo dello stato volemico e dell'adeguatezza dialitica. La prescrizione dialitica (tipo di dialisato, volume dello scambio, tempi di sosta, etc.) sarà personalizzato a seconda delle necessità individuali di ciascun paziente, secondo lo schema preferito dallo sperimentatore. Allo stesso modo, la frequenza delle visite di controllo saranno decise dal singolo sperimentatore, a seconda delle condizioni cliniche del paziente, ma si raccomanda di esaminare il paziente mensilmente.

Tutti i dati saranno raccolti in forma anonima su file Excel preparato dal Comitato Scientifico (**ALLEGATO C**). La tempistica della raccolta dati è descritta in tabella 2. I dati così raccolti saranno

inviati ogni tre mesi alla Unità di Biostatistica della Seconda Università di Napoli che collaborerà con il Centro Coordinatore (Nefrologia Seconda Università di Napoli). L'Unità di Biostatistica provvederà al controllo di qualità dei dati ed al loro archivio e, al termine dello studio provvederà alle analisi statistiche.

Variabili di interesse (Tabella 3)

Le misure raccolte saranno tutte parte della pratica clinica standard e indicate dalle Linee Guida sulla PD:

- ✓ Peso (addome vuoto)
- ✓ Routine clinica e di laboratorio
- ✓ Holter pressorio 24 ore
- ✓ Ecocardiogramma (con misurazione del diametro della vena cava inferiore)
- ✓ Dati nutrizionali, Qualità di Vita, Attività fisica, Capacità Funzionale (**ALLEGATO D**)
- ✓ Volume di Ultrafiltrazione, Kt/V totale e clearance della creatinina settimanale
- ✓ PET (Peritoneal Equilibration test) 3.86%, D/P creatinina, D/D0 glucosio, Ultrafiltrazione, Delta Na⁺ a 60 minuti ogni anno. (**ALLEGATO E**)

Le attività sono divise in 3 fasi (*vedi GANNT chart-Figura 1*):

- ✓ Fase 1 (dal mese 1 al mese 12):

Identificazione dei pazienti eleggibili, firma del consenso informato (**ALLEGATO B**) e raccolta dei dati basali (demografici, clinici, di laboratorio e di terapia).

Inizio del follow-up per endpoint primari e secondari.

- ✓ Fase 2 (dal mese 13 al mese 30):

Raccolta completa del follow up per endpoint primari e secondari.

- ✓ Fase 3 (dal mese 31 al mese 36):

Analisi della qualità dei dati

Analisi statistica

Numerosità del Campione

Per osservare un incremento della mediana di sopravvivenza renale da 16 mesi, stimata sulla base dei precedenti studi in pazienti simili in fase pre-dialitica [6,24,68], a 20 mesi in COPE, con probabilità di errore di tipo I uguale al 5% e potenza dell'80%, sono necessari 163 eventi. **Considerando 12 mesi di arruolamento, sono necessari almeno 220 pazienti (ossia circa 1 pz/centro/bimestre in ciascuno dei 33 centri partecipanti) con una durata minima di follow-up di 18 mesi.**

Statistica

Le variabili continue saranno riportate come media e deviazione standard (DS) o mediana e range interquartile (IQR) a seconda della loro distribuzione. Differenze intragruppo durante il FU saranno analizzate usando Student's t-test per dati appaiati (o ANOVA per misure ripetute), in caso di distribuzione gaussiana, test di Wilcoxon (o Friedman test per misure ripetute), in caso di distribuzione non-gaussiana. Le variabili categoriche saranno riportate come percentuali ed analizzate mediante McNemar test (Differenze intra-gruppo). Lo *slope* del mGFR (ml/min/year) sarà calcolato impiegando tutti i valori di mGFR disponibili, mediante il metodo di regressione lineare. Per stimare gli HR (IC 95%) dell'endpoint primario e degli endpoint secondari sarà impiegato il modello di Cox.

La differenza sarà considerata significativa se $P < 0.05$.

I dati saranno analizzati usando SAS version 9.2 (SAS Inc., Cary, NC).

Diffusione dei risultati principali

Le informazioni derivanti dai risultati dello studio saranno distribuiti agli investigatori ed alle istituzioni sanitarie focalizzando su 3 argomenti principali:

1. Per quanto tempo la terapia integrata (PD a basse dosi + TC) consente di evitare la dialisi standard (dose piena).
2. Di quanto questo approccio può migliorare l'espansione di volume ed il profilo metabolico, rispetto alla sola TC (pre/post).
3. Sicurezza dell'approccio integrato rispetto alla terapia conservativa in termini di sopravvivenza del paziente, eventi CV, stato nutrizionale, QoL e attività fisica.

Le informazioni saranno diffuse attraverso relazioni scritte (in forma di articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali) ed attività educazionali (meeting della Società Italiana di Nefrologia).

Obiettivi temporali

Novembre 2016: sottomissione ai comitati etici

Gennaio 2017: inizio arruolamento

Luglio 2017: completamento dei 2/3 del reclutamento

Luglio 2018: raggiungimento dei 2/3 degli end-point

Ottobre 2019: sottomissione del primo articolo con i principali risultati dello studio.

Stima dei costi

Strumenti (plicometro, dinamometro, holter PA) per i singoli centri - da acquistare ove non disponibili-

40.000,00 €

Incontri periodici per coordinamento e formazione infermieri/ dietiste/medici presso sede SIN di Roma

15.000,00 €

Contratto con Biostatistica Universitaria per raccolta/analisi qualità dei dati, ed analisi statistica- 3 anni

30.000,00 €

Spese di pubblicazione

3.000,00 €

Totale

88.000,00

Implicazioni cliniche

I risultati di questo studio possono validare l'efficacia dell'approccio integrato (TC + PD a bassa dose) sull'espansione del VEC e sul profilo metabolico in pazienti con CKD stadio 5, con conseguente miglioramento della sopravvivenza renale. **Lo studio è "pragmatico", cioè essenzialmente basato sulla comune pratica clinica del singolo sperimentatore, coerente con le attuali Linee Guida di *best practice* e condotto in una coorte di pazienti relativamente non selezionata. Tutte queste caratteristiche garantiscono la generalizzabilità dei risultati.**

E' anche rilevante il potenziale contributo dello studio sulla conoscenza della storia clinica della CKD in stadio 5. Lo studio, indipendentemente dai risultati sugli end-points prefissati, consentirà infatti di ottenere informazioni originali su decorso e fattori di rischio, incluso le alterazioni dello stato nutrizionale-qualità di vita-capacità funzionale [69], nelle fasi avanzate di malattia renale. I risultati potranno quindi essere di ausilio nel valutare quanto il miglior controllo dell'espansione di volume mediante l'approccio integrato PD+TC possa essere efficace nell'ipertensione resistente, presente nella maggioranza dei pazienti in stadio 5 e fattore di rischio principale di eventi avversi [26,28,70].

Infine, un più ampio "valore aggiunto" di questo studio può essere ipotizzato. In questi ultimi anni, nonostante il significativo miglioramento della sopravvivenza renale nei pazienti in PD [10], i ben noti vantaggi in termini di costi e di QoL, e la maggiore soddisfazione di questi pazienti con il loro trattamento vs HD [71], la proporzione di pazienti in ESRD che iniziano la PD paradossalmente continua a ridursi nei paesi sviluppati, inclusa l'Italia [72]. Gli sforzi ed il tempo richiesto ai *caregivers* per personalizzare il trattamento PD sulla base delle necessità individuali del paziente sono certamente maggiori rispetto a quello impiegati per i pazienti trattati con la (più standardizzata) HD. Questo aspetto ha verosimilmente contribuito al progressivo ridursi dell'uso di PD. **E' possibile che testando una nuova e più ampia indicazione per la PD si possa generare un rinnovato interesse su tale metodica.**

BIBLIOGRAFIA

1. Jones C, Roderick P, Harris S et al. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2133-43.
2. Tseng CL, Kerne EF, Miller Dr et al. Survival benefit of nephrologic care in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 55-62.
3. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, et al. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Sep 5;9(9):1586-93.
4. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 18;6:CD007333.
5. Borrelli S, Leonardis D, Minutolo R, et al. Epidemiology of CKD regression in patients under nephrology care. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127071
6. De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, et al. Independent Role of Underlying Kidney Disease on Renal Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease under Nephrology Care. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140138.
7. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al; DODE study. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):569-80.
8. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al; IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;12;363(7):609-19.
9. Pacilio M, Minutolo R, Garofalo C, Liberti ME, Conte G, De Nicola L. Stage 5-CKD under nephrology care: to dialyze or not to dialyze, that is the question. *J Nephrol*. 2016; 29:153-161.
10. United States Renal Data System. 2015 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, Bethesda, MD, 2015.
11. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015.
12. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov;26(11):2621-33.
13. Vanholder R, Lameire N, Annemans L, Van Biesen W. Cost of renal replacement: how to help as many as possible while keeping expenses reasonable? *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Aug;31(8):1251-61.
14. Eckardt K, Gillespie I, Kronenberg F, et al. High cardiovascular event rates occur within the first weeks of starting hemodialysis. *Kidney Int*. 2015; 88: 1117-25
15. Zareba W. Initiation of dialysis: Trigger or cause of cardiovascular events? *Kidney Int*. 2015; 88: 942-4.
16. Selby NM, Lambie SH, Camici PG, Baker CS, McIntyre CW. Occurrence of regional left ventricular dysfunction in patients undergoing standard and biofeedback dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 830-841.
17. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:19-26.
18. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW: Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1925-1931.
19. McIntyre CW: Haemodialysis-induced myocardial stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif* 2010; 29: 105-110.
20. Kurella Tamura M, Covinsky KE, et al. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2009; 361:1539-47.
21. Johansson L, Fouque D, Bellizzi V, et al.; European Renal Nutrition (ERN) Working Group of the European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA). As we grow old: nutritional considerations for older patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 May 21. pii: gfw201. [Epub ahead of print]
22. Kurella Tamura M. Conservative care for ESRD. 2016. <https://ajkdblog.org/2016/04/06/nephmadness-2016-championconservative-care-for-esrd/>. Accessed May 23, 2016.

23. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al; TArget Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(3):538-45.
24. De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C et al. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 2421-2428.
25. De Nicola L, Minutolo R, Zamboli P, et al. Italian audit on therapy of hypertension in chronic kidney disease: the TABLE-CKD study. *Semin Nephrol.* 2005 Nov;25(6):425-30.
26. Borrelli S, De Nicola L, Stanzione G, Conte G, Minutolo R. Resistant hypertension in nondialysis chronic kidney disease. *Int J Hypertens.* 2013;2013:929183.
27. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jan 7;11(1):90-100.
28. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 18;61(24):2461-7.
29. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2011 Jun 27;171(12):1090-8.
30. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2014; Nov;64(5):744-52.
31. Ku E, Glidden DV, Johansen KL, et al. Association between strict blood pressure control during chronic kidney disease and lower mortality after onset of end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015 May;87(5):1055-60.
32. Davison SN, Levin A, Moss AH, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int.* 2015 ;88(3):447-59.
33. Bricker NS, Morrin PAF, Kime SW. The pathologic physiology of chronic Bright's disease: an exposition of the 'intact nephron hypothesis'. *Am J Med* 1960; 28: 77-98
34. Golper TA, Mehrotra R. The intact nephron hypothesis in reverse: an argument to support incremental dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Oct;30(10):1602-4
35. Selby NM, McIntyre CW. Peritoneal dialysis is not associated with myocardial stunning. *Perit Dial Int* 2011; 31: 27-33.
36. Davies S, Lally F, Satchithananda D, Kadam U, Roffe C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Sep;29(9):1648-54.
37. Moist LM, Port FK, Orzol SM, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 556-564.
38. Lang SM, Bergner A, Töpfer M, Schiffl H. Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique related factors. *Perit Dial Int* 2001; 21: 52-57.
39. Misra M, Vonesh E, Van Stone JC, Moore HL, Prowant B, Nolph KD. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: a comparative analysis of the decline of GFR on dialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 754-763.
40. Kumar VA, Sidell MA, Jones JP, Vonesh EF. Survival of propensity matched incident peritoneal and hemodialysis patients in a United States health care system. *Kidney Int.* 2014 Nov;86(5):1016-22.
41. Vanholder R, Davenport A, Hannedouche T, et al.; Dialysis Advisory Group of American Society of Nephrology. Reimbursement of dialysis: a comparison of seven countries. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug;23(8):1291-8.
42. Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27 S3:iii73-iii80.
43. Hoy AS, Li PK. Sustainability of the Peritoneal Dialysis-First Policy in Hong Kong. *Blood Purif.* 2015 Nov 17;40(4):320-325.
44. Ghaffari A, Kalantar-Zadeh K, Lee J, Maddux F, Moran J, Nissenson A. PD First: peritoneal dialysis as the default transition to dialysis therapy. *Semin Dial.* 2013 Nov-Dec;26(6):706-13.
45. Li PK, Chow KM. Peritoneal dialysis-first policy made successful: perspectives and actions. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):993-1005.

46. Marinangeli G, Cabiddu G, Neri L, Viglino G, Russo R, Teatini U; Italian Society of Nephrology Peritoneal Dialysis Study Group. Old and new perspectives on peritoneal dialysis in Italy emerging from the Peritoneal Dialysis Study Group Census. *Perit Dial Int.* 2012 Sep-Oct;32(5):558-65.
47. De Vecchi AF, Scalapogno A, Finazzi S, Colucci P, Ponticelli C. Preliminary evaluation of incremental peritoneal dialysis in 25 patients. *Perit Dial Int.* 2000 Jul-Aug;20(4):412-7.
48. Burkart JM, Satko SG. Incremental initiation of dialysis: one center's experience over a two-year period. *Perit Dial Int.* 2000 Jul-Aug;20(4):418-22.
49. Foggensteiner L, Baylis J, Moss H, Williams P. Timely initiation of dialysis--single-exchange experience in 39 patients starting peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002 Jul-Aug;22(4):471-6.
50. Neri L, Viglino G, Cappelletti A, Gandolfo C, Barbieri S. Incremental dialysis with automated peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2003;19:93-6.
51. Jeloka T, Sanwaria P, Chaudhari L, Periera A. "Ico-Alone" single nocturnal exchange to initiate peritoneal dialysis in patients with residual renal function--Five year, single centre experience. *Indian J Nephrol.* 2013 Jul;23(4):276-9.
52. Viglino G, Neri L, Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int Suppl.* 2008 Apr;(108):S52-5.
53. Sandrini M, Vizzardì V, Valerio F, Ravera S, Manili L, Zubani R, Lucca BJ, Cancarini G. Incremental peritoneal dialysis: a 10 year single-centre experience. *J Nephrol.* 2016 Aug 31. [Epub ahead of print]
54. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al; ERBP Advisory Board. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(7):2082-6.
55. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013 Suppl. 3:1-150.
56. Wong SP, Vig EK, Taylor JS, et al. Timing of Initiation of Maintenance Dialysis: A Qualitative Analysis of the Electronic Medical Records of a National Cohort of Patients From the Department of Veterans Affairs. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):228-235.
57. Stel VS, Tomson C, Ansell D, et al. Level of renal function in patients starting dialysis: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Oct;25(10):3315-25.
58. Wright S, Klausner D, Baird B, et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;5(10):1828-35.
59. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):829-840.
60. Jain AK, Sontrop JM, Perl J, Blake PG, Clark WF, Moist LM. Timing of peritoneal dialysis initiation and mortality: analysis of the Canadian Organ Replacement Registry. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):798-805.
61. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, et al; "Conservative Treatment of CKD" study group of the Italian Society of Nephrology. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016 Jul 11;17(1):77.
62. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):370-8.
63. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008 Feb;73(4):391-8.
64. McCafferty K, Fan S, Davenport A. Extracellular volume expansion, measured by multifrequency bioimpedance, does not help preserve residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 85:151-157.
65. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al.; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1307-20.
66. Clinical practice recommendations for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(S1): S130-S158.
67. Corciulo R, La Milia V. Guidelines of the Peritoneal Dialysis Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2013 Nov-Dec;26 Suppl 21:2-3.
68. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al. for REport of COmorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicenter prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Dec;28(12):3035-45.

69. Cupisti A, D'Alessandro C, Caselli GM. [Nutritional and Functional assessment of peritoneal dialysis patients in the clinical practice: Report from MITO-DP Group]. *G Ital Nefrol.* 2016 Jul-Aug;33(4). pii: gin/33.4.6.
70. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al.; ERA-EDTA EURECA-m working group; Red de Investigación Renal (REDINREN) network; Cardiovascular and Renal Clinical Trialists (F-CRIN INI-CRCT) network. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015 Oct 17;386(10003):1588-98.
71. Robinski M, Mau W, Wienke A, Girndt M. The Choice of Renal Replacement Therapy (CORETH) project: dialysis patients' psychosocial characteristics and treatment satisfaction *Nephrol. Dial. Transplant.* gfv464 first published online February 2, 2016
72. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Mar;23(3):533-44.

Tabella 1. Studi sulla PD incrementale

Autore, anno ^[ref]	Disegno	Gruppo controllo	N	Kt/V settimana 24h CrCl	Mesi in PD incrementale
De Vecchi , 2000 ^[47]	retrospettivo, monocentrico	No	25	1.28 <i>7.1 mL/min</i>	10.6
Burkart , 2000 ^[48]	prospettivo, monocentrico	No	13	1.35 <i>9.3 ml/min</i>	6.0
Foggensteiner, 2002 ^[49]	prospettivo, due centri	No	39	2.09 <i>10 ml/min</i>	9.7
Neri, 2003 ^[50]	retrospettivo, monocentrico, APD	No	5	8-9 mL/min	16.8
Jeloka, 2013 ^[51]	retrospettivo, monocentrico	PD standard	13	1.0	9.6
Viglino, 2008 ^[52]	retrospettivo, monocentrico	No	11	>5 mL/min	8.1
Sandrini, 2016 ^[53]	retrospettivo, monocentrico	PD standard	29	2.08 <i>8 mL/min</i>	17.0

Tabella 2. Sintesi delle raccomandazioni delle Linee Guida Internazionali sull'inizio della terapia dialitica in CKD [ref. 54,55].

European Renal Best Practice Advisory Board 2011	<p>In patients with a GFR <15 mL/min/1.73m², dialysis should be considered when there is one or more of the following: symptoms or signs of uraemia, inability to control hydration status or blood pressure or a progressive deterioration in nutritional status.</p> <p>It should be taken into account that the majority of patients will be symptomatic and need to start dialysis with GFR in the range 9-6 mL/min/1.73m².</p> <p>(Level 1A. Strong recommendation based on high-quality evidence)</p>
KDIGO Work Group 2012	<p>We suggest that dialysis be initiated when one or more of the following are present: symptoms or signs attributable to kidney failure (serositis, acidbase or electrolyte abnormalities, pruritus); inability to control volume status or blood pressure; a progressive deterioration in nutritional status refractory to dietary intervention; or cognitive impairment.</p> <p>This often but not invariably occurs in the 5 to 10 ml/min/1.73 m² GFR range.</p> <p>(Level 2B. Suggestion based on moderate quality of evidence)</p>

Tabella 3. Dati da raccogliere nelle singole visite

DATA	Basale	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M27	M30	M33	M36
Firma del consenso informato	√												
Anagrafica e anamnesi	√												√
Routine	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Valutazione Endpoints		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Analisi urine 24 ore	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Parametri PD		√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Peritoneal Equilibration Test		√			√				√				√
Valutazione Pressione Arteriosa 24 ore	√		√		√		√		√		√		√
Ecocardiogramma	√				√				√				√
Valutazione nutrizionale/funzionale	√		√		√				√				√

Anagrafica e Anamnesi

Data di Nascita, Sesso, Diabete, Cause di CKD, Progressi eventi CV, livello di educazione, presenza di partner (o *caregiver*)

Routine

Clinica: PA clinica sistolica e diastolica, peso corporeo, altezza, BMI, circonferenza vita e braccio, eventi clinici intercorrenti (incluso trapianto).

Terapia: anti-ipertensivi, diuretici, chelanti del fosforo, ESA, supplementi di ferro, vitamina D or analoghi

Laboratorio (sangue): creatinina, Urea, Na, K, Acido Urico, Glucosio, Calcio, Fosforo, Bicarbonato venoso, Emoglobina, Conta linfocitaria, iPTH, ALP, HbA1c (solo in DM), LDL, Albumina, PCR, pro-BNP.

Laboratorio (urine 24 ore): Diuresi, Creatinina, Urea, Na, K, Proteinuria

Parametri PD

Tipo e volume di dialisato, numero di scambi, ultrafiltrazione totale (l/die), clearance peritoneali (clearance creatinina settimanale e KtV), peritoneal equilibration test-PET (sacca 3.86%).

Figura 1. Schema di GANNT

