

**STUDIO OSSERVAZIONALE  
SULLA PREVALENZA DI  
IPERTENSIONE  
ARTERIOSA NEI PAZIENTI  
IN DIALISI PERITONEALE**

**STUDIO EPIDEMIOLOGICO OSSERVAZIONALE  
LONGITUDINALE NON INTERVENTISTICO**

**COMITATO SCIENTIFICO**

**Gruppo di Studio della Ipertensione Arteriosa**

**Gruppo di Studio della Dialisi Peritoneale**

## RATIONALE

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale la malattia cardiovascolare (CV) è la principale causa di morte, e l'ipertensione arteriosa è il più importante fattore di rischio di morbilità e mortalità CV (1). Una indagine svolta dall'European Dialysis and Transplantation Association ha documentato che l'83% dei pazienti dializzati assume farmaci antiipertensivi (2), ma, a tutt'oggi, risulta ancora controversa la valutazione dello stato ipertensivo e del conseguente rischio CV: si è ancora incerti su quale tipo di misurazione della pressione arteriosa (PA) utilizzare (home, ambulatory, o office blood pressure) e quali limiti di normalità adottare (3, 4, 5, 6, 7, 8). Nella popolazione generale le informazioni ottenibili con il monitoraggio ambulatorio pressorio delle 24 ore (ABPM), pur non dovendosi ritenere sostitutive di quelle ottenibili con la metodica tradizionale, sicuramente rendono possibile una stima più accurata del profilo pressorio rispetto alla misurazione "occasionale" della PA (9, 10). Inoltre alcuni parametri forniti dall'analisi delle registrazioni ABPM, come carico pressorio, variabilità pressoria e calo pressorio notturno, correlano significativamente con l'entità del danno d'organo e con la prognosi CV (11). L'utilizzo di tale metodica nei pazienti in terapia emodialitica ha evidenziato che se da un lato i valori della ABPM ben si correlano con la massa ventricolare sinistra e quindi col carico pressorio cardiaco (12), poco concordano con i valori di PA rilevati in corso di dialisi (13).

Pochi studi e su casistiche numericamente limitate sono stati condotti nella popolazione in dialisi peritoneale, nonostante oltre l'80% dei pazienti in DP sia iperteso o abbia un non soddisfacente controllo farmacologico dell'ipertensione arteriosa (14).

Nei pazienti in dialisi peritoneale uno studio trasversale osservazionale condotto su 506 pazienti sottoposti ad ABPM ha dimostrato che l'88,1% dei pazienti era iperteso e tra questi il 79% non rispondeva alla terapia e non consentiva di raggiungere l'obiettivo della normotensione (2). Nell'unico studio prospettico finora effettuato una PA media inferiore a 106 mmHg si è associata ad una bassa incidenza e progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (un fattore predittivo indipendente di mortalità CV) (15).

L'ABPM, anche se utile dal punto di vista clinico e prognostico è a tutt'oggi di impiego limitato per la necessità di personale addestrato e dedicato e per i costi elevati di acquisto e gestione delle apparecchiature.

La misurazione della PA domiciliare è una metodica poco costosa, che ha dimostrato di condividere con l'ABPM alcuni vantaggi rispetto alla PA clinica quali l'assenza dell'effetto camice bianco, la maggiore riproducibilità (16) e predittività della presenza e della progressione del danno d'organo e del rischio di eventi CV (17, 18). Inoltre nella popolazione ipertesa il monitoraggio della PA domiciliare rispetto al solo monitoraggio della PA clinica ha dimostrato esitare in un maggiore controllo dell'ipertensione (19) ed in una maggiore compliance terapeutica (20). Per tali motivi le Linee guida ESH-ESC 2007 consigliano di effettuare il monitoraggio domiciliare della PA per valutare l'efficacia della terapia, per migliorare la compliance del paziente e per verificare l'attendibilità dei valori pressori clinici, se dubbi.

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

La realizzazione di una valutazione della PA e degli altri fattori di rischio CV in pazienti in dialisi peritoneale rappresenta un efficace strumento conoscitivo orientato alla corretta identificazione dei maggiori fattori di rischio CV ed al loro trattamento. Gli scopi di questo studio, in una popolazione policentrica rappresentativa della popolazione italiana in dialisi peritoneale, sono di valutare:

### **I^ FASE**

- a) la prevalenza dell'ipertensione arteriosa e il suo controllo terapeutico mediante monitoraggio domiciliare e clinico
- b) la relazione dei valori di PA domiciliare e clinica con i fattori specifici e non specifici di rischio CV.

### **II^ FASE**

- a) se il controllo pressorio e la compliance terapeutica siano migliori nel gruppo di pazienti nei quali il monitoraggio della PA è effettuato sia con misurazione domiciliare che clinica della PA rispetto al gruppo con sola misurazione clinica
- b) se la misurazione domiciliare della PA abbia un potere predittivo di eventi CV superiore a quello della misurazione clinica della PA.

## **METODOLOGIA DELLO STUDIO**

### ***DISEGNO DELLO STUDIO***

Studio osservazionale retrospettivo per quanto riguarda i dati della I Fase, prospettico per quanto riguarda i dati della II Fase. Tale disegno permette di rilevare:

### **I^ FASE**

la prevalenza di ipertensione arteriosa in riferimento ai limiti di normalità stabiliti per la PA domiciliare (ESH-ESC 2007) e per la PA clinica nella popolazione generale e la correlazione dei valori di PA coi principali fattori di rischio CV.

### **II^ FASE**

l'efficacia di un protocollo goal-oriented teso al miglioramento nel raggiungimento del target pressorio, con valutazione del rischio di mortalità CV e non CV a 3-5 anni per le diverse categorie di pazienti stratificati per fasce di PA rilevate nella fase precedente in rapporto alle due metodiche di misurazione della PA.

## *UU.OO. DI NEFROLOGIA E DIALISI PARTECIPANTI*

Saranno invitate a partecipare tutte le UU.OO di Nefrologia e Dialisi italiane con avviato ed operativo Servizio di dialisi peritoneale indipendentemente dalla sede e dal numero di pazienti trattati. L'adesione dovrà essere formalizzata con lettera scritta al Comitato Scientifico e firma del responsabile della UU.OO. e/o del Servizio di dialisi peritoneale.

### *PAZIENTI IN STUDIO*

Potranno essere arruolati tutti i pazienti che rispondono ai criteri di inclusione e che avranno dato il consenso informato scritto alla gestione dei loro dati in forma anonima ed aggregata. Saranno esclusi dallo studio i pazienti che rispondono ai criteri di esclusione, quelli che non intendono sottoscrivere il consenso informato, e quelli arruolati in studi clinici volti a valutare l'efficacia e/o la tollerabilità di farmaci.

Per la riuscita epidemiologica dello studio è indispensabile che non vengano messi in atto criteri di selezione dei pazienti. Ogni centro dovrà inviare dati, ovviamente correttamente anonimizzati, dei pazienti in trattamento al proprio centro alla data di inizio dello studio specificando gli arruolati e, per i non arruolati, i criteri che hanno portato all'esclusione.

**Criteri di inclusione:** pazienti di entrambi i sessi, di età > 18 anni, in trattamento dialitico peritoneale da almeno 3 mesi.

**Criteri di esclusione:** dialisi peritoneale da meno di 3 mesi, cachessia, neoplasie, peritonite recente (negli ultimi due mesi), diagnosi di scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV.

### *PARAMETRI OGGETTO DELLA VALUTAZIONE*

Valutazione della PA domiciliare e clinica, secondo la seguente metodologia:

**Misurazione della PA domiciliare:** paziente in posizione seduta da 2-3 minuti; effettuazione di due misurazioni, distanziate 2 minuti l'una dall'altra, al mattino prima di assumere la terapia antiipertensiva (ore 6-9) ed alla sera (18-21) al giorno per una settimana mediante l'uso di apparecchi semiautomatici validati. Il valore della PA si ottiene facendo la media di tutti i valori registrati in 6 giorni (esclusione del primo giorno della settimana). Sono da considerare validi valori che abbiano almeno 12 misurazioni nella settimana.

**Misurazione della PA clinica:** paziente in posizione seduta da 5 minuti; effettuazione di due misurazioni distanziate 1 minuto l'una dall'altra (effettuare una terza misurazione se la differenza dei valori di PA sistolica e/o diastolica è superiore a 5 mm Hg). Il valore della PA sarà la media delle due (o tre) misurazioni.

La diagnosi di ipertensione verrà posta in accordo ai criteri ESH-ESC 2007:

PA clinica  $\geq 140/90$  o utilizzo di terapia farmacologica

PA domiciliare  $\geq 135/85$  mmHg o utilizzo di terapia farmacologica.

Inoltre saranno registrati i fattori tradizionali (età, sesso, fumo, alcool, colesterolo, BMI, diabete, insufficienza cardiaca) e specifici dello stato uremico (anzianità dialitica, nefropatia causale dell'ESRD, diuresi residua, livelli sierici di PTH, tecnica di dialisi, KT/V, albuminemia, terapia antiipertensiva, terapia e dose di EPO, Hb) predittivi di ipertensione e di rischio CV ed i pregressi eventi CV.

## *END POINTS*

**Primari:** valutazione dei valori di PA (misurazione PA domiciliare e clinica) nei pazienti clinicamente stabili in trattamento dialitico peritoneale e della prevalenza di ipertensione arteriosa (I<sup>^</sup> fase).

**Secondari:** raggiungimento dei valori target di PA riportati nelle Linee Guida (II<sup>^</sup> fase). Associazione tra valori di PA domiciliare o clinica e morbilità e mortalità CV e non CV (a 3-5 anni) (II<sup>^</sup> fase).

Vanno considerati eventi di morbilità CV: Angina, Infarto miocardico, Attacco ischemico transitorio, Ictus, Claudicatio agli arti inferiori, Interventi di rivascolarizzazione di ogni tipo ed in ogni sede

Nel caso di comparsa di un evento di morbilità, vanno riportate la data di comparsa e le diagnosi principale e secondarie (codici ICD9 CM) riportate in cartella clinica al momento della dimissione.

## *CRITERI PER L'USCITA DALLO STUDIO*

I pazienti possono uscire dallo studio in qualunque momento senza che ciò comprometta ogni ulteriore trattamento o cura. Ai pazienti che escono dallo studio per loro volontà, va domandato il/i motivo/i della loro decisione. Altri motivi di uscita dallo studio sono:

- trapianto renale
- trasferimento in HD
- trasferimento ad altro centro

In caso di uscita dallo studio, deve sempre essere riportato nella cartella paziente la data ed il motivo di uscita.

## *TRATTAMENTI*

In ottemperanza alla definizione di Studio Osservazionale/Sperimentazione non interventistica riportata nel D. Lgs. 211/2003, i Centri partecipanti allo studio in oggetto

prescriveranno i trattamenti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non sarà decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientrerà nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale sarà del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applicherà nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti saranno utilizzati metodi epidemiologici.

Ogni Medico rilevatore potrà utilizzare qualunque farmaco o associazione di farmaci che ritenga opportuni a suo giudizio per il trattamento dei pazienti valutati.

## ***DURATA E CRONOLOGIA DELLO STUDIO***

Il protocollo dello studio sarà divulgato a tutti i centri nel periodo febbraio-maggio 2008 con conferma dell'adesione allo studio entro giugno 2008. Entro luglio 2008 ogni centro partecipante darà comunicazione al proprio Comitato Etico dello studio in oggetto.

### **I<sup>^</sup> FASE: Valutazione dei dati di prevalenza di ipertensione arteriosa e fattori correlati (raccolta dei dati dai vari centri).**

Questa fase sarà portata a termine nel periodo settembre – novembre 2008. Lo start-up dello studio sarà considerata la settimana in cui verrà effettuata la misurazione domiciliare e clinica della pressione arteriosa. Per quanto riguarda i dati clinici e laboratoristici saranno da considerare validi quelli determinati entro i tre mesi antecedenti la settimana di start-up.

### **II<sup>^</sup> FASE: Estensione a 3 e 5 anni per implementare le Linee Guida e valutazione della morbilità e mortalità CV.**

Ogni centro suddividerà i pazienti partecipanti allo studio in modo sequenziale e con alternanza 1:1 alla misurazione della sola PA clinica o alla misurazione della PA domiciliare e clinica. La fase longitudinale è prevista della durata di 3 anni (eventualmente estensibile a 5 anni). Nella fase longitudinale, la PA verrà rilevata ogni trimestre, mentre i parametri clinici, laboratoristici e terapeutici verranno rilevati ogni semestre.

## **METODOLOGIA DI RACCOLTA DEI DATI**

I dati saranno tabulati in fogli EXCEL. Ogni centro provvederà ad inviare all'indirizzo del Comitato Scientifico i dati della I Fase entro dicembre 2008, mentre i dati della II Fase verranno inviati ogni semestre, entro un mese dalla fine del semestre.

## **ANALISI STATISTICA**

L'analisi di regressione logistica verrà effettuata tra ipertensione prevalente (variabile dipendente) e fattori di rischio CV. Principali variabili indipendenti per predire la prevalenza dell'ipertensione saranno: età, sesso, nefropatia causale dell'ESRD e durata della dialisi. L'analisi preliminare dei dati sarà dapprima effettuata mediante pacchetto statistico incluso in Excel e successivamente medie e DS ed analisi di regressione logistica verranno effettuati mediante package statistico SPSS 14.0. I valori ottenuti verranno espressi in Odds ratio con intervallo di confidenza (IC) 95%. Valori di  $p < 0,05$  verranno considerati statisticamente significativi.

## **GESTIONE DELLO STUDIO**

### *STUDY AGREEMENT*

Prima dell'arruolamento del primo paziente e prima di ogni procedura relativa allo studio, è necessario che ogni Centro abbia firmato l'adesione al protocollo di studio e che il Comitato Etico competente abbia ricevuto notifica del protocollo.

### *MODIFICHE AL PROTOCOLLO*

Nessuna modifica sarà apportata al protocollo senza il preventivo consenso del Comitato Scientifico di riferimento dello Studio stesso.

### *INTERRUZIONE O SOSPENSIONE DELL'INTERO STUDIO*

Se il Comitato Scientifico dello studio decide di interrompere o sospendere lo studio, i Centri che partecipano allo studio, le Istituzioni e le Autorità regolatorie competenti saranno informati per iscritto con una comunicazione motivata ed i Centri informeranno immediatamente della decisione i soggetti coinvolti nello studio.

### *ASPETTI ECONOMICI*

Non è prevista alcuna forma di remunerazione ai Centri per le attività svolte in relazione allo studio e nessuna dotazione informatica sarà fornita agli stessi rispetto a quelle già a loro disposizione ed a quelle richieste dal protocollo di studio.

## *ASPETTI ETICI*

Il protocollo di studio non richiede che si applichi ai pazienti alcuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio. Eventuali trattamenti farmacologici saranno prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo dal protocollo di studio, ma rientrerà nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere i medicinali sarà del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Gli sperimentatori dei centri partecipanti allo studio chiederanno ai soggetti, cui verrà chiesto di partecipare allo studio, l'assenso scritto al trattamento dei dati personali in accordo al D. Lgs. 196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali"). Lo studio sarà condotto in accordo ai principi etici derivanti dalla Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo di studio (versione finale) e il modulo di consenso informato dovranno essere inviati ai Comitati Etici competenti, secondo la normativa vigente in materia di studi osservazionali non interventistici che coinvolgono centri specialistici. In base alla normativa vigente il Comitato Etico, in accordo alle proprie procedure, potrà formalmente prendere atto del presente protocollo, senza necessariamente provvedere a formale autorizzazione specifica, dandone comunicazione scritta al centro specialistico di riferimento. Lo sperimentatore principale di ogni centro è tenuto ad informare il Comitato Etico competente di ogni eventuale emendamento al protocollo e di informare l'Autorità competente di ogni evento avverso grave, secondo le normative vigenti in materia.

## *CONSENSO INFORMATO SCRITTO*

Ogni Centro assicurerà che ai pazienti arruolati nello studio sia data una spiegazione completa ed esaustiva circa la natura, i propositi, i possibili rischi e benefici dello studio. Il paziente sarà informato che sarà libero di interrompere lo studio in qualsiasi momento. Al paziente sarà data la possibilità di fare domande e gli/le sarà offerto tutto il tempo desiderato per valutare le informazioni fornite. Il paziente firmerà e daterà il consenso informato scritto in duplice copia prima che le procedure dello studio che lo riguardano vengano avviate. Il Medico rilevatore conserverà il primo originale del consenso informato scritto firmato, mentre la seconda copia dello stesso sarà consegnata al paziente.

## *PROTEZIONE DEI DATI DEL PAZIENTE*

Nel Consenso Informato scritto sarà specificato che i dati dello studio saranno conservati in forma cartacea, automatizzata e/o informatizzata e che la confidenzialità dei dati stessi sarà mantenuta secondo quanto previsto dalla normativa vigente. Tutti i dati

riportati nel *database* dello studio avranno come identificativo il numero del paziente, il codice dello studio.

### **PRIVACY - ACCESSO AI DATI – RISERVATEZZA**

Sarà cura dello sperimentatore principale che partecipa allo studio, consentire ai rappresentanti delle Autorità Regolatorie Nazionali ed Estere a ciò preposte l'accesso diretto ai dati dei soggetti coinvolti nello Studio, nel rispetto della necessaria riservatezza.

### **PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI**

Il Comitato Scientifico dello studio adotta i principi per il riconoscimento della titolarità dei dati dettagliati nel *“Uniform Requirements for Submission of Manuscripts to Biomedical Journals” (ICMJE, 5<sup>th</sup> Edition, 1997)* e gestirà la pubblicazione dei risultati in stretta collaborazione con la Società Italiana di Nefrologia.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

- 1.USRDS 2001 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States Bethesda MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease, 2001
- 2.A Lucatello, R. Cocchi et al Realizzazione di uno studio multicentrico per la valutazione mediante monitoraggio ambulatorio (ABPM) del fenomeno ipertensione arteriosa nei pazienti uremici in dialisi
- 3.Agarwal R: Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. Semin Dial 2002; 15 (5): 299-304
- 4.Agarwal R: How to diagnose hypertension in hemodialysis patients?. Mierva Urol Nefrol 2002; 54 (3): 149-156
- 5.Kovacic V, RoguijicL, Kovacic V. et al: Mean Arterial pressure and pulse pressure are associated with different clinical parameters in chronic hemodialysis patients. J Hum Hypert 2003; 17(5):353-360
- 6.Sankaranarayanan N, Santosn, Peixoto AJ: Blood pressure measurement in dialysis patients. Adv Chronic Kidney Dis 2004; 11 (2) : 134-142.
- 7.Agarwal R: Hypertension diagnosis and prognosis in chronic kidney disease with out-of-office blood pressure monitoring. Curr Opin Nephrol Hypert 2006; 15(3): 309.
- 8.Fagugli RM, Pasini P, Buoncristiani U et al: Effects of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy. J Nephrol 2006; 19 (1): 77-83
- 9.The scientific Committee: Consensus Document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 1990; 8 (suppl 6): 135-40

10. The National High Blood Pressure Education program Working Group report on ambulatory blood pressure measurement: *Arch Intern Med* 1990; 150: 2270-80
11. Devereux et al Relationship between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl8): 34-8
12. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al: Prediction of left ventricular geometry by clinic, predialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients. *J Hypertens* 1999; 17: 1751-1758
13. Agarwal R and Lewis RR; Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 1982-1989
14. Cocchi R, Degli Esposti et al Prevalence of hypertension in patients on peritoneal dialysis: results of an Italian multicentre study. *Neph Dial transplant* 1999; 49 : 1379-85
15. Foley RN et al: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85
16. Stergiou GS et al :Reproducibility of home, ambulatory and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am. J. Hypertension* 2002;15:101
17. Ohkubo T: et al: Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J. Hypertension* 1998;16:971
18. Bobrie G. et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *Jama* 2004 ;291:1342
19. Capuccio F. et al. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38121.68410.AE
20. Zamke KB. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am. J. Hypertension* 1997;10:58