



Accordo di collaborazione scientifica per la realizzazione di uno studio clinico dal titolo: "Studio Osservazionale Prospettico: correlazioni della mioglobina con il danno ischemico miocardico nei pazienti in trattamento emodialitico"

(di seguito l' "Accordo")

tra

Roche Diagnostics – società unipersonale, con sede legale in Milano, piazza Durante 11 e uffici amministrativi in Monza, viale G.B. Stucchi 110, codice fiscale, partita IVA e numero di iscrizione al Registro delle Imprese di Milano, nelle persone dei procuratori Dr. Matteo Dionisi e Dr. Simon Trenovszky (di seguito "Roche"),

e

ASL Cagliari, con sede legale in Selargius, via Piero della Francesca 1, partita IVA 02261430928, nella persona del rappresentante legale il Commissario Straordinario Dr.ssa Savina Ortu (di seguito il "Promotore"),

(Roche e il Promotore sono altresì definiti singolarmente la "Parte" o congiuntamente le "Parti")

INDICE DEGLI ARTICOLI

1. Premesse e definizioni
2. Oggetto dell'Accordo
3. Fornitura dei Prodotti
4. Procedura di vigilanza
5. Contributo
6. Svolgimento dello Studio
7. Condizioni di erogazione del contributo
8. Responsabilità e risarcimenti
9. Proprietà dei dati dello Studio e pubblicazione
10. Obblighi di riservatezza
11. Durata
12. Modifiche dell'Accordo
13. Cessione dell'Accordo
14. Tutela dei dati personali

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 1436 DEL 14 DIC. 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO ~~IL DIRETTORE SANITARIO~~
Dott.ssa Antonella Carreras / Dott. Pier Paolo Pani

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Il presente allegato è composto da n° 13 fogli di n° 13 pagine.

15. **Comunicazioni**

16. **Legge applicabile e foro competente**

Allegati: Allegato A – Descrizione del lavoro scientifico e dello Studio (protocollo ed eventuali annessi)

PREMESSE

- i. Roche è una società italiana, appartenente ad un gruppo multinazionale, che opera nell'ambito del settore diagnostico e la cui attività è principalmente focalizzata sulla ricerca medica e clinica.
- ii. Il Promotore è l'ASL di Cagliari a tempo pieno, che assicura a tutti i cittadini del territorio di sua competenza prestazioni e servizi sanitari
- iii. Il Promotore di propria iniziativa e sotto la propria responsabilità intende promuovere e condurre, uno studio dal titolo: **“Studio Osservazionale Prospettico: correlazioni della mioglobnina con il danno ischemico miocardico nei pazienti in trattamento emodialitico”**, meglio descritto nel protocollo (di seguito il **“Protocollo”**) allegato *sub Allegato A* al presente Accordo (di seguito lo **“Studio”**).
- iv. L'esecuzione dello Studio richiede la disponibilità di risorse economiche e, in considerazione di tale circostanza, il Promotore ha deciso di richiedere e avvalersi del contributo da parte di aziende, o soggetti terzi, disponibili a concorrere alla realizzazione dello Studio.
- v. Pertanto, a tal fine, il Promotore ha richiesto a Roche l'erogazione di un contributo come descritto nei successivi paragrafi 3 e 4 (di seguito il **“Contributo”**).
- vi. Roche, a seguito di adeguata valutazione ed analisi, in osservanza del DM 17 dicembre 2004 e delle disposizioni vigenti in materia di dispositivi medico diagnostici in vitro, nonché delle proprie procedure interne che regolano l'erogazione dei supporti economici indirizzati a sostenere l'attività di studi clinici, ritiene che lo Studio abbia un valore scientifico significativo, che il Promotore possieda le competenze tecniche e scientifiche per gestire lo Studio e, pertanto, ha deliberato di procedere all'erogazione del Contributo.

Tutto ciò premesso le Parti convengono quanto segue.

1. Premesse e definizioni

1.1 Le premesse dell'Accordo e gli allegati costituiscono ad ogni effetto parte integrante, sostanziale e vincolante dell'Accordo stesso.

1.2 I termini definiti nell'Accordo sono utilizzati con lo specifico significato ad essi attribuito dall'Accordo stesso. I termini definiti al singolare si intendono anche al plurale ove il contesto lo richieda e viceversa.

2. Oggetto dell'Accordo

2.1 In considerazione di quanto dichiarato al punto IV e VI delle premesse, e facendo seguito alla espressa richiesta del Promotore, Roche, con la sottoscrizione dell'Accordo, si impegna a fornire in favore del Promotore, che accetta, il Contributo che consiste nella fornitura di:

Product	Article No.	No. of Articles
cobas® h 232 CK-MB STRIPS	04877900190	40 kits
cobas® h 232 Mioglobina STRIPS	04877799190	20 kits
cobas® h 232 NT-proBNP STRIPS	05533643190	10 kits
cobas® h 232 CARDIAC POC Trop T	07007302190	40 kits

- e nella messa a disposizione di n. 1 strumento cobas h 232 (di seguito lo "Strumento").

I Prodotti e lo Strumento dovranno essere impiegati secondo quanto previsto nei successivi articoli 3 e 5.

3. Fornitura dei Prodotti e messa a disposizione dello Strumento

3.1 Roche si impegna a fornire gratuitamente i Prodotti e a mettere a disposizione del Promotore lo Strumento per la durata e per le finalità dello Studio.

Inoltre, al fine di consentire a Roche di valutare la congruità delle quantità dei Prodotti e la tempestiva fornitura degli stessi in conformità a quanto previsto dal Protocollo, il Promotore si impegna a comunicare a Roche, su base trimestrale, la pianificazione dei Prodotti necessari per lo Studio.

Il Promotore utilizzerà e farà utilizzare i Prodotti e lo Strumento esclusivamente per le finalità dello Studio e non potrà farne alcun uso diverso.

Il Promotore, inoltre, sarà tenuto ad utilizzare i Prodotti e lo Strumento ed a far sì che gli stessi vengano utilizzati secondo le modalità di gestione indicate da Roche, nel rispetto della normativa di riferimento e della normativa vigente in materia di dispositivi medico diagnostici in vitro.

In particolare, il Promotore si impegna affinché:

- i Prodotti siano conservati in un'area chiusa e sicura in conformità ai requisiti di conservazione richiesti e in conformità alla normativa vigente;
- lo Strumento sia utilizzato secondo quanto riportato nel manuale d'uso e secondo le istruzioni che saranno impartite da Roche;
- i prodotti utilizzati, o eventuali forniture inutilizzate al termine dello Studio, siano smaltiti correttamente nel rispetto della normativa vigente, fornendo i relativi certificati di distruzione a Roche.
- lo Strumento venga restituito a Roche al termine dello Studio.

3.2 Alla firma dell'Accordo e per tutta la durata dello Studio, Roche comunicherà al Promotore tutte le informazioni che potrebbero modificare o integrare i dati noti sui Prodotti, a titolo esemplificativo schede tecniche di prodotto ecc.

3.3 Le forniture di Prodotto successive alla prima saranno subordinate al ricevimento di un rapporto scritto (di seguito il "Report"), comprovante l'andamento dello Studio.

3.4 Il Report dovrà essere trasmesso con una frequenza da concordarsi tra le parti ma almeno su base trimestrale.

3.5 Resta espressamente inteso che, con la fornitura dei Prodotti e messa a disposizione dello Strumento, Roche non assume né assumerà alcuna responsabilità connessa alla gestione ed alla realizzazione dello Studio ed, in tal senso, il Promotore terrà Roche totalmente manlevata ed indenne per ogni e qualsiasi conseguenza, pretesa e/o richiesta da chiunque avanzata, essendo il Promotore il soggetto responsabile nei confronti di tutti i soggetti coinvolti nella realizzazione dello Studio, quali a titolo esemplificativo i pazienti, gli sperimentatori, i collaboratori degli sperimentatori, le Autorità Competenti e Comitati Etici.

4. Procedura di Vigilanza

La direttiva vigente relativa ai Dispositivi Medici Diagnostici in Vitro (98/79/EC) ed il suo recepimento nel D.lgs. n. 332/2000 richiedono che i seguenti incidenti vengano comunicati all'Autorità Competente da parte del fabbricante o del mandatario:



a) qualsiasi disfunzione, guasto o alterazione delle caratteristiche e/o delle prestazioni di un dispositivo, nonché ogni eventuale lacuna nell'etichetta, o nelle istruzioni per l'uso che, direttamente o indirettamente, possa causare o aver causato il decesso o un peggioramento grave dello stato di salute di un paziente, di un utilizzatore o di altre persone;

b) qualsiasi motivo di ordine tecnico o sanitario connesso alle caratteristiche o alle prestazioni di un dispositivo che abbia causato per i motivi di cui alla lettera a), il ritiro sistematico dal mercato da parte del fabbricante dei dispositivi dello stesso tipo.

Pertanto, il Promotore si impegna a comunicare immediatamente, per iscritto, a Roche Diagnostics tutte le eventuali segnalazioni su eventuali eventi avversi, come sopra descritto, che possano interessare i dispositivi di Roche Diagnostics oggetto dello Studio.

Ogni eventuale comunicazione dovrà essere trasmessa tramite il call center di Roche Diagnostics – numero verde 800610619 e/o trasmessa per iscritto via mail all'attenzione del Safety Officer al seguente indirizzo di posta elettronica:

giorgio.molteni@roche.com

5. Contributo

5.1 La fornitura dei Prodotti nelle quantità indicate al precedente art. 3, nonché la messa a disposizione dello Strumento, saranno conferiti a condizione che:

(i) il Promotore ottenga e mantenga per tutta la durata dello Studio le autorizzazioni, necessarie per la conduzione di quest'ultima, da parte delle Autorità Sanitarie e dei Comitati Etici competenti;

(ii) non siano riscontrati problemi di sicurezza dei Prodotti e dello Strumento che possano arrecare danno alla salute dei soggetti coinvolti nella Studio;

(iii) il Promotore trasmetta regolarmente il Report secondo le modalità e le tempistiche di cui all'art. 3.

5.2 Roche prende atto e riconosce che il Promotore possa stipulare ulteriori e differenti accordi con altre società farmaceutiche per la realizzazione dello Studio. Tuttavia, il Promotore non potrà concedere a tali soggetti terzi diritti che non risultino compatibili con quelli concessi a Roche dal presente Accordo. Il Promotore si impegna a comunicare a Roche i dettagli relativi ad eventuali altre società finanziatrici dello Studio e a mantenere confidenziali i dati relativi ai prodotti Roche, secondo quanto meglio specificato al punto 9.

6. Svolgimento dello Studio

6.1 Il Promotore supporterà lo Studio in qualità di *sponsor* legale. L'attività di coordinamento scientifico dello Studio è affidata al Dr. Piergiorgio Bolasco, responsabile della S.C. Territoriale di Nefrologia e Dialisi dell'ASL di Cagliari (qui di seguito "Sperimentatore Principale").

170

6.2 Il Promotore dichiara che lo Studio si svolgerà presso i Centri Nefrologia e Dialisi Territoriali diretti indicati di seguito:

- Centro di Nefrologia e Dialisi Quartu S. Elena, Via Turati
- Centro di Nefrologia e Dialisi Muravera, Viale della Rinascita C/o Ospedale S. Marcellino
- Centro di Nefrologia e dialisi Isili, c/o Ospedale S. Giuseppe Via Eniga 1
- Centro di Nefrologia e Dialisi Monastir, di Cagliari - Via Nazionale

garantendo che la struttura ha i requisiti di adeguatezza richiesti dalla normativa di riferimento per lo svolgimento dello Studio;

6.3 Il Promotore si impegna a rispettare le condizioni dell'Accordo e farà sì che lo Sperimentatore Principale, i suoi collaboratori e il personale coinvolto nello svolgimento dello Studio rispettino i termini e le condizioni ivi contenute, e pertanto ne siano pienamente a conoscenza e le accettino integralmente.

6.4 Lo Studio sarà svolto dal Promotore in osservanza di quanto segue:

- a) in conformità al Protocollo ed a sue eventuali modifiche;
- b) nelle strutture selezionate dal Promotore;
- c) solo a seguito dell'ottenimento delle dovute autorizzazioni ivi incluso, a titolo esemplificativo ma non limitativo, il parere unico del Comitato Etico. Le autorizzazioni dovranno fornire evidenza con chiarezza che lo Studio sarà condotto con il Contributo di Roche. Resta inteso che l'efficacia dell'Accordo è soggetta alla condizione sospensiva del rilascio, da parte del Comitato Etico competente, del Parere Unico. Pertanto, in mancanza del suddetto Parere, l'Accordo non produrrà alcun effetto.
- d) in conformità alla normativa vigente e, in particolare, in osservanza della Dichiarazione di Helsinki e delle disposizioni vigenti in ambito di studi clinici.

6.5 Il Promotore avrà diritto di effettuare modifiche al Protocollo che dovessero rendersi necessarie ai fini della buona condotta dello Studio, dandone prontamente comunicazione per iscritto a Roche. Resta inteso che nessun Cambiamento Significativo (come di seguito definito) potrà essere effettuato senza preventiva condivisione con Roche. Resta inteso che, in presenza di un Cambiamento Significativo, Roche si riserva di valutare se interrompere l'erogazione del Contributo.

Ai fini dell'Accordo, per Cambiamento Significativo si intende qualsiasi modifica al Protocollo che (a) influenzi l'uso dei reagenti (e.g. applicazione, ecc.) e (b) potrebbe avere un impatto sull'etichettatura dei Prodotti o (c) influisca sulla pianificazione dello Studio o che (d) abbia impatti rilevanti in termini di safety del paziente, eventualmente coinvolti nello Studio.

7. Condizioni di erogazione del contributo

7.1 Il Promotore dichiara e garantisce quanto segue:

- a) di essere l'esclusivo responsabile dello Studio;
- b) di definire le procedure operative *standard* da utilizzare per la predisposizione e lo svolgimento dello Studio;
- c) di allestire e mantenere aggiornato un file di archiviazione dello studio contenente tutti i documenti essenziali, nonché pertinenti e rilevanti ai fini dello svolgimento e della gestione dello Studio. Di essere responsabile del *data management* dello Studio, ivi inclusa la raccolta e l'analisi dei dati, la raccolta di essi nel database clinico opportunamente validato e la conservazione di essi in conformità alla normativa vigente in termini di studi clinici;
- d) di trasmettere a Roche un rapporto scritto comprovante l'andamento dello Studio (di seguito il "Report") come disciplinato nel paragrafo 3;
- e) di fornire a Roche una copia della relazione finale (*Final Clinical Study Report*) dello Studio (di seguito "Rapporto Finale") entro il termine previsto di 12 mesi successivi alla chiusura dello Studio;
- f) di raccogliere, registrare, processare e riportare tutte le segnalazioni dei casi di eventuali incidenti – dandone opportuna e tempestiva comunicazione a Roche Diagnostics contattando il numero verde 800-610619 - verificatisi ai Prodotti e/o alla strumentazione utilizzata al fine dello studio, secondo la procedura di vigilanza di cui all'art.11 del D.Lgs n.332/200 e di quanto riportato all'art. 4 dell'Accordo nonché in conformità altresì al protocollo;
- g) di provvedere al trattamento dei dati personali relativi ai soggetti eventualmente coinvolti nell'ambito dello Studio in conformità alla normativa vigente e, in particolare, a quanto disposto dal D.Lgs. 196/2003 come successivamente interpretata dalle linee guida dell'autorità garante della *privacy*;
- h) di impegnarsi a non utilizzare il nome, lo stemma o il logo di Roche nell'ambito di comunicati stampa o nella promozione dei prodotti o per altre finalità commerciali senza il previo consenso scritto di Roche.

8. Responsabilità e risarcimenti

8.1 Il Promotore riconosce che in qualità di *sponsor* dello Studio sarà responsabile, in conformità alla normativa vigente, per eventuali richieste di risarcimento per danni connessi allo Studio avanzati dagli eventuali partecipanti allo stesso.

9. Proprietà dei dati dello Studio e pubblicazione.

a. Proprietà dei dati dello Studio

9.1 In conformità a quanto previsto dall'art. 1, secondo comma, lett. C del Decreto Ministeriale del 17 Dicembre 2004, la proprietà dei dati dello Studio, la loro esecuzione ed i loro risultati saranno di

esclusiva proprietà del Promotore, indipendentemente dalla piena ed indiscussa titolarità di Roche sui Prodotti e su tutti i diritti ad esso afferenti in conformità alla normativa vigente.

9.2 In considerazione delle finalità *no profit* dello Studio, il Promotore dichiara e garantisce sin d'ora che non utilizzerà i dati e i risultati dello Studio per finalità commerciali, né tanto meno procederà ad eventuali richieste di registrazione di brevetto, ma si limiterà alla pubblicazione e alla diffusione dei dati e dei risultati alla comunità scientifica contando sul supporto finanziario della Roche come da Art. 3.1

b. Pubblicazione dei dati dello Studio

9.3 Il Promotore si impegna a diffondere alla comunità scientifica ed a pubblicare i dati risultanti dallo Studio. Inoltre il Promotore si impegna a comunicare i dati ed i risultati ottenuti dallo Studio a Roche, consentendo sin d'ora alla stessa l'utilizzo dei dati nel rispetto della normativa vigente e contando sul supporto finanziario della Roche come da Art. 3.1.

9.4 Il Promotore prende atto e riconosce di essere pienamente in linea con Roche in relazione alla necessità ed opportunità di fornire la massima divulgazione dei contenuti dello Studio condividendo in tal modo quanto affermato dalla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

9.5 Il Promotore garantisce, altresì, che tutte le pubblicazioni avverranno nel rispetto delle disposizioni in materia di tutela della proprietà intellettuale ed industriale relative ai Prodotti in Studio di proprietà di Roche, oltre che nel rispetto di qualunque informazioni confidenziale fornita da Roche per la realizzazione dello Studio.

10. Obblighi di riservatezza

10.1 Per tutta la durata dell'Accordo e per 10 (dieci) anni dopo il termine dello stesso per qualsivoglia ragione, il Promotore si impegna, anche per conto di tutte le persone coinvolte a diverso titolo nello Studio, a trattare in modo confidenziale, a non utilizzare per fini diversi da quelli oggetto dell'Accordo nonché a non divulgare a terzi, non autorizzati da Roche, i fatti, le conoscenze, le informazioni, i documenti, il know-how e altro materiale acquisito attraverso informazioni, dati e documenti di carattere confidenziale forniti da Roche (le "Informazioni Confidenziali"). Nel caso in cui la richiesta di divulgazione delle Informazioni Confidenziali provenga da organi dello Stato o da organi giurisdizionali, il Promotore ne darà immediata notifica a Roche.

11. Durata

12. 11.1 L'Accordo avrà durata di 6 mesi, a partire dalla data odierna fino alla data di pubblicazione da parte del Promotore del Rapporto Finale dello Studio, che sarà inviata a Roche anche in caso di conclusione anticipata.

11.2 Eventuali proroghe dell'Accordo conseguenti a proroghe dello Studio dovranno essere concordate per iscritto tra le Parti come anche disciplinato dal successivo articolo 12.



13. Modifiche dell'Accordo

12.1 Salvo ove diversamente disposto, l'Accordo non potrà essere modificato, variato o risolto se non in virtù di un accordo scritto firmato dalle Parti.

14. Cessione dell'Accordo

13.1 Nessuna delle Parti potrà cedere o trasferire i propri diritti od obblighi previsti dal presente Accordo in assenza di un preventivo consenso scritto dell'altra Parte.

15. Tutela dei dati personali

14.1 Il Promotore si impegna a provvedere al trattamento dei dati personali relativi ai soggetti eventualmente coinvolti nell'ambito dello Studio in conformità alla normativa vigente e, in particolare, a quanto disposto dal D. Lgs. 196/2003 come successivamente interpretata dalle linee guida dell'autorità garante della privacy. Inoltre, il Promotore dichiara (i) di aver individuato, secondo quanto prescritto dalla normativa, i soggetti Responsabili del trattamento dei dati personali nonché i soggetti Incaricati che operativamente ne curano la gestione, fornendo idonee istruzioni in merito ai trattamenti e alle finalità consentiti (ii) di aver configurato i propri sistemi informatici ed i propri dispositivi di archiviazione in osservanza di quanto prescritto dall'Allegato B del D.lgs. n. 196/2003 e delle altre regolamentazioni applicabili emanate dal Garante in materia di misure di sicurezza.

16. Comunicazioni

15.1 Qualsiasi notifica o comunicazione richiesta o consentita ai sensi del presente Accordo dovrà essere effettuata per iscritto e si considererà regolarmente e validamente effettuata (a) nel caso di comunicazioni inviate tramite raccomandata, alla ricezione della stessa, e (b) in caso di comunicazioni inviate tramite fax, nel momento in cui il destinatario dia espressamente atto (anche via fax) di aver ricevuto la trasmissione. Tali comunicazioni dovranno essere inviate in ciascun caso ai seguenti indirizzi:

(a) se indirizzate a Roche Diagnostics, al seguente indirizzo:

c.a. D. Bellavista / D. Ferri
Roche Diagnostics SpA - Lab Dia Marketing
Viale G.B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
daniela.bellavista@roche.com

(b) se indirizzate al Promotore, al seguente indirizzo:

c.a. Piergiorgio Bolasco / Dr.ssa Rita Contu
Via Turati 4/C1
09045 Quartu Sant'Elena (CA)
Tel 070 9177069 - 070 6097732

MA

o al diverso indirizzo e/o numero di fax che ciascuna parte eventualmente indicherà all'altra per iscritto, come quivi indicato.

17. Legge applicabile e foro competente.

15.1 Tutte le previsioni di cui l'Accordo saranno retti ed interpretati ai sensi delle leggi della Repubblica Italiana.

15.2 Tutte le controversie che dovessero insorgere tra le Parti in virtù del presente Accordo sono di competenza del Foro di Cagliari.

Letto, confermato, sottoscritto


Monza, li 26/11/15

Monza, li 28/11/2015

Roche Diagnostics S.p.A,



Dr. Matteo Dionisi



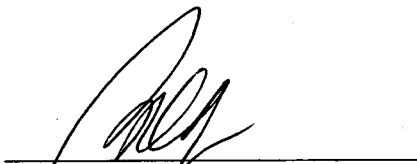
Dr. Simon Trenovszky

Cagliari, li _____

ASL Cagliari



Dr.ssa Savina Ottu
Il Rappresentante legale



Dott. Piergiorgio Bolasco
Il coordinatore scientifico del protocollo

ALLEGATO A

Quartu Sant'Elena, 11/08/2015

“Studio Osservazionale Prospettico: correlazioni della mioglobina con il danno ischemico miocardico nei pazienti in trattamento emodialitico”

Lo studio è uno studio puramente osservazionale prospettico non randomizzato e non interventistico. Non è contemplato alcun rischio per i pazienti se non quello correlato al prelievo ematico che verrà effettuato insieme agli usuali esami di routine.

PREMESSE

In cardiologia la determinazione della mioglobina non ha perso valore quale marker di danno ischemico miocardico anche se sono ben noti i vantaggi diagnostici della Troponina cardiaca della Nt -proBNP ed CPK e CKMB (questi ultimi effettuati routinariamente ogni anno ad ogni paziente). Anche nel laboratorio centrale ed in quelli periferici si utilizza la stessa metodologia POC. Riteniamo che avendo lo strumento a disposizione nel centro dialisi ove si effettua il prelievo, il risultato sia ovviamente più attendibile perché il campione non dovrà subire almeno un'ora di attesa prima di essere determinati.

La letteratura nefro-dialitica di raffronto sul danno cardio-mio-vascolare è molto scarsa e riteniamo di ottenere risultati e ranges più consoni nei pazienti emodializzati. Non sono presenti segnalazioni in med-line su eventuali effetti di valori elevati di mioglobina nel paziente in terapia emodialitica e sull'impatto che essa può avere sul sistema tubulare renale di un paziente con funzione renale residua specie se sottoposto a trapianto renale.

Una recente nostra osservazione ha dimostrato che i pazienti affetti da insufficienza renale cronica in terapia dialitica mostrano valori elevati di mioglobina non necessariamente associati a i classici markers di danno muscolare e cardiaco. Quasi tutti questi pazienti sono del tutto asintomatici. E' interessante che, mentre delle CK-MB, CPK e LDH, possono rimanere nei ranges di normalità, i valori della mioglobina persistevano elevati.

Le poche segnalazioni in merito in letteratura si limitano a rilevare dei livelli alti di mioglobina forse correlati alle alterazioni del suo catabolismo o quale vettore suppletivo o di trasportatore di ossigeno ai tessuti in presenza di anemia renale. Non è stata necessariamente dimostrata una correlazione diretta tra l'aumento della mioglobina e danno cardiaco in atto. Gli usuali movimenti dei markers di danno ischemico cardiaco sono sicuramente correlati con una maggiore incidenza sulla morbilità-mortalità cardiovascolare ma al momento non è possibile discriminare dei ranges sicuramente anomali di Troponina cardiaca della Nt -proBNP ed CPK e CKMB negli eventi acuti poiché questi valori nei pazienti in emodialisi cronici partono verosimilmente da valori anormali (da qui la possibilità di ricoveri impropri). Occorre quindi (come già è stato considerato nel caso del iPTH) stabilire un nuovo range di normalità che verosimilmente si colloca su valori overline.

Altri rilievi da verificare in tutta la popolazione dialitica selezionata è il frequente rialzo della troponina cardiaca e del proBNP in pazienti quasi del tutto asintomatici e/o senza insufficienza cardiaca conclamata.

SCOPI DELLO STUDIO

HARD END POINT

- 1) Confermare gli alti livelli di mioglobina, TnT, proBNP e definire nuovi range di normalità nei pazienti emodializzati, eventuale spostamento verso l'alto della “forcella” dei ranges di normalità nei pazienti in CKD5D.
- 2) Correlare tra di loro: Nt-proBNP, CPK e CKMB, TnT e rilevare se la mioglobina possa essere un marker più veloce di danno miocardico, limitatamente ai pazienti emodializzati in caso di eventi acuti in corso; si consideri che ordinariamente o in caso di necessità tutti i pazienti vengono sottoposti a: ECG, ecocolor Doppler cardiaco, scintigrafia miocardica e/o prova da sforzo. Ciò conforterebbe la diagnosi di evento ischemico.



SECONDARY END POINT

- 1) Correlare la mioglobina con la gravità della cardiomiopatia di questi pazienti secondo i principali scores cardiologici utilizzati. Eventuale correlazione tra livelli mioglobina e diuresi residua o GFR residuo.
- 2) Correlare i livelli di mioglobina secondo le tre principali metodologie depurative: emodialisi base diffusiva, emodiafiltrazione in pre- ed in post-diluizione, emodiafiltrazione endogena, emodiafiltrazione senza acetato.
- 3) Correlare la proBNP con eventuali patologie polmonari, con aumento della mioglobina quale carrier di O₂ in carenza di questo per deficit ventilatorio,

QUANTITA' E QUALITA' DEI PRELIEVI

Si dovrebbe procedere al campionamento sui circa 150 pazienti di:

- a) prelievo pre-dialisi di tutti gli esami sopraelencati nei pazienti asintomatici;
- b) prelievo post-dialisi di tutti gli esami sopraelencati nei pazienti asintomatici;
- c) 3-4 prelievi (time: pre-post-intradialisi) di tutti gli esami sopraelencati nei pazienti sintomatici onde analizzare l'outcome temporale post-episodio

Il tutto per i parametri sopraelencati si potrebbero ricondurre a circa 350-400 prelievi per tipologia d'esame.

RISCHI PER I PAZIENTI: nessuno; i prelievi saranno effettuati insieme agli altri esami di nei tempi e nelle modalità di routine dall'ago-fistola arterioso già incannulato o collegato all'accesso vascolare del paziente.

CRITERI DI INCLUSIONE

Tutti i pazienti di qualsiasi età sono arruolabili; non esiste alcuna controindicazione.

DURATA DELLO STUDIO

6 mesi

BIBLIOGRAFIA

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1048-1056.
2. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):505-521.
3. Mikkelsen TS, Toft P. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(6):859-864.
4. Rodriguez-Capote K, Balion CM, Hill SA, Cleve R, Yang L, El Sharif A. Utility of urine myoglobin for the prediction of acute renal failure in patients with suspected rhabdomyolysis: a systematic review. *Clin Chem*. 2009;55(12): 2190-2197.
5. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(8):1553-1561.
6. Holt S, Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol*. 2000;8(2):72-76.
7. McComb JM, McMaster EA, MacKenzie G, Adgey AA. Myoglobin and creatine kinase in acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1984;51(2):189-194.
8. Stone MJ, Waterman MR, Harimoto D, et al. Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1977;39(4):375-380.
9. Hart PM, Feinfeld DA, Briscoe AM, Nurse HM, Hotchkiss JL, Thomson GE. The effect of renal failure and hemodialysis on serum and urine myoglobin. *Clin Nephrol*. 1982;18(3): 141-143.

10. Wakabayashi Y, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med.* 1994;20(2):109-112.
11. Hällgren R, Karlsson FA, Roxin LE, Venge P. Myoglobin turnover— influence of renal and extrarenal factors. *J Lab Clin Med.* 1978;91(2):246-254.
12. Herrera GA. Myoglobin and the kidney: an overview. *Ultrastruct Pathol.* 1994;18(1-2):113-117.
13. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis — an overview for clinicians. *Crit Care.* 2005;9(2):158-169.
14. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in end stage renal disease patients with elevated cardiac troponin T. *Heart.* 2006;92(6):804-809.
15. Dierkes J, Domröse U, Westphal S, et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2000;102(16):1964-1969.
16. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2005;112(20):3088-3096.
17. Hickman PE, McGill DA, Talaulikar G, et al. Prognostic efficacy of cardiac biomarkers for mortality in dialysis patients. *Intern Med J.* 2009;39(12):812-818.
18. Hallén J, Madsen L, Ladefoged S, et al. Incremental value of a combination of cardiac troponin T, N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for prediction of mortality in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(2):151-158.
19. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2010;28(1):163-169.
20. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):395-406.
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-S266.
22. Feinfeld DA, Verger C, Briscoe AM, et al. Serum myoglobin in patients on intermittent and continuous ambulatory peritonealdialysis. *Clin Nephrol.* 1987;28(3):144-146.
23. Feinfeld DA, Briscoe AM, Nurse HM, Hotchkiss JL, Thomson GE. Myoglobinuria in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1986;8(2):111-114.
24. Meert N, Eloit S, Schepers E, et al. Comparison of removal capacity of two consecutive generations of high-flux dialysers during different treatment modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2624-2630.
25. Ye J, Chen Z, Wang T, et al. Role of tissue disorder markers in the evaluation of disease progress and outcome prediction: a prospective cohort study in non-cardiac critically ill patients. *J Clin Lab Anal.* 2010;24(6):376-384.
26. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77(6):550-556.
27. Liabeuf S, Barreto DV, Kretschmer A, et al. High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):116-124.
28. Aurélie Lenglet, Sophie Liabeuf, Lucie Desjardins, Nathalie Neiryck, Griet Glorieux, Horst-Dieter Lemke, Raymond Vanholder, Michel Brazier, Gabriel Choukroun, Ziad A. Massy. Prognostic implications of plasma myoglobin levels in patients with chronic kidney disease, on behalf of the European Uremic Toxin Work Group (EUTox)

CHI CONTATTARE PER ULTERIORI INFORMAZIONI :

Dr. Piergiorgio Bolasco
 Dr.ssa Rita Contu
 Tel 070 9177069,
 Tel. 070 6097732.
 Indirizzo: via Turati 4/C1
 09045 Quartu Sant'Elena (CA)

