

LINEA GUIDA

Identificazione, prevenzione e gestione della Malattia Renale Cronica nell'adulto

a cura di

**Sistema Nazionale Linee Guida- Istituto Superiore di Sanità
Società Italiana di Nefrologia
Ministero della Salute**

Gennaio 2012

Presentazione

La Malattia Renale Cronica (MRC) rappresenta ormai un problema di vaste dimensioni che coinvolge oltre a nefrologi, anche medici di medicina generale e numerose categorie di specialisti. E' una malattia progressiva spesso legata a fattori di rischio, come diabete e ipertensione, che, nell'ultimo stadio, prevede come soluzione il ricorso alla dialisi e al trapianto. Una diagnosi precoce può consentire un'adeguata gestione della malattia al fine di rallentarne l'evoluzione verso gli stadi più avanzati.

Questo documento affronta sotto forma di quesiti clinici i principali problemi relativi alla diagnosi, prognosi e terapia, con lo scopo di ampliare le conoscenze relative alla patologia ed eliminare, o almeno ridurre, la variabilità di comportamento clinico. L'iniziativa è nata su sollecitazione e con il supporto della Società Italiana di Nefrologia, dall'esigenza di una linea guida nazionale sulla Malattia Renale Cronica che fornisse indicazioni sulla base delle evidenze scientifiche.

La linea guida è il prodotto di un aggiornamento/adattamento di un precedente documento pubblicato nel 2008 dal National Institute of Clinical Excellence (NICE). Mediante una revisione sistematica della letteratura sono state aggiornate gran parte delle prove del documento originale, mentre le raccomandazioni, sulla base delle nuove evidenze, sono state adattate al sistema sanitario italiano. Nel documento vengono fornite inoltre risposte a quesiti relativi alla gestione territoriale e ai metodi di informazione e supporto per pazienti e loro familiari. Ci auguriamo che questa linea guida possa essere uno strumento utile a fornire chiarezza e supporto a tutti gli specialisti coinvolti nella gestione della Malattia Renale Cronica.

Filippo Palumbo
Ministero della Salute

Responsabile del progetto

Alfonso Mele, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Comitato promotore

Alessandro Balducci, Complesso Ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Roma

Giovanni Cancarini, Università degli Studi e A.O. Spedali Civili di Brescia

Carmine Zoccali, Dipartimento Nefro-Urologia, CNR – Reggio Calabria

Coordinatori

Franca D'Angelo, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Salvatore De Masi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Panel

Alessandro Balducci, Società Italiana di Nefrologia (**SIN**)

Giovanni Cancarini, Università degli Studi e A.O. Spedali Civili di Brescia

Achille Caputi, Società Italiana di Farmacologia

Roberto Cauda, Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (**SIMIT**)

Claudio Chiodi, Associazione Nazionale Dializzati e Trapiantati (**ANED**)

Franca D'Angelo, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Salvatore De Masi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Francesco Fedele, Società Italiana di Cardiologia (**SIC**)

Sandro Geatti, European Dialysis Transplant Nurses Association -European Renal Care Association (**EDTNA-ERCA**)

Simona Giampaoli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Arnaldo Ippoliti, Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (**SICVE**)

Alberto Morganti, Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (**SIIA**)

Rodolfo Passalacqua, Associazione Italiana Oncologia Medica (**AIOM**)

Mario Plebani, Federazione Italiana Società della Medicina di Laboratorio (**FISMeLAB**)

Gaetano Piccinocchi, Società Italiana di Medicina Generale (**SIMG**)

Roberto Pontremoli, Società Italiana di Medicina Interna (**SIMI**)

Giuseppe Pugliese, Società italiana di Diabetologia (**SID**)

Filippo Salvati, Federazione delle Associazioni dei dirigenti ospedalieri internisti (**FADOI**)

Pasquale Strazzullo, Società Italiana di Nutrizione Umana (**SINU**)

Massimo Uguccioni, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (**ANMCO**)

Carmine Zoccali, Dipartimento Nefro-Urologia, CNR – Reggio Calabria

Formatori dei valutatori della letteratura

Franca D'Angelo, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Salvatore De Masi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Eleonora Lacorte, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valutatori della letteratura

Davide Bolignano, CNR- IBIM, Reggio Calabria

Maria Antonietta Catania, Università degli studi di Messina
Guido Jeannin, Università degli Studi e A.O. Spedali Civili di Brescia
Italia Perruzza, Complesso Ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Roma

Esperti documentalisti

Maurella Della Seta, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Scilla Pizzarelli, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gruppo di stesura del documento

Franca D'Angelo, Istituto Superiore di Sanità

Salvatore De Masi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze

Italia Perruzza, Complesso Ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Roma

Referee

Giovambattista Capasso, Seconda Università degli studi di Napoli

Gaspare Maria Pendino, SSN Policlinico Madonna della Consolazione, Reggio Calabria

Segreteria scientifica

Eleonora Lacorte, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Paola Laricchiuta, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Organizzazione tecnica

Linda Agresta, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Simonetta Crateri, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Giuseppina Iantosca, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Antonella Marzolini, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Ringraziamenti

Marco Galliani, ospedale "Sandro Pertini", Roma

Introduzione

La Malattia Renale Cronica (MRC) è ormai emersa come un problema di salute pubblica di prima grandezza su scala mondiale (1). Istituzioni internazionali come il "Center for Disease Control and Prevention" identificano la MRC come una delle grandi priorità (2) dell'era della transizione epidemiologica e una revisione sistematica della prevalenza della malattia in Europa ha messo in evidenza che nei paesi Europei il problema è dello stesso ordine di grandezza riscontrato negli USA (3). In Gran Bretagna sono stati varati articolati piani per individuare i soggetti con disfunzione renale o con gradi minori d'insufficienza renale (4). La prevalenza della MRC varia in rapporto all'età media della popolazione di riferimento e alle condizioni socio economiche (1). E' stimabile che, sebbene più bassa che negli USA ove la frequenza della MRC è dell'ordine del 20%, nella popolazione adulta italiana circa 1 individuo ogni 7 (13%) abbia un grado d'insufficienza renale moderata, cioè una funzione renale (espressa come filtrato Glomerulare) dimezzata o più che dimezzata rispetto alla norma (5). In Italia il problema è virtualmente sconosciuto dalla popolazione ed é ancora poco conosciuto e largamente sottovalutato dai medici e dagli organi di governo della salute pubblica.

Nel 2004 una cooperazione internazionale promossa dalla American Kidney Foundation ha varato

l'iniziativa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) con il preciso scopo di risolvere problemi attinenti la definizione dell'insufficienza renale ha proposto una classificazione unica, semplice e applicabile su scala mondiale. Gli esperti che hanno aderito all'iniziativa hanno prodotto una classificazione delle malattie renali basata su esami semplici e poco costosi. Filtrato glomerulare calcolato in base alla creatinina plasmatica, esame delle urine, ecografia, alcuni esami del sangue che è stata accettata dalle maggiori società scientifiche nazionali che si occupano di malattie renali. Questa classificazione ha il pregio di consentire rilevazioni epidemiologiche coerenti in varie realtà sanitarie permettendo di studiare su vasta scala le dimensioni del fenomeno e le sue dinamiche. La categorizzazione della MRC in 5 stadi è stata ormai adottata su scala mondiale e questa classificazione della malattia è stata rifinita in vari documenti di cui l'ultimo risale a Luglio 2011 (6).

Per selezionare le basi conoscitive utili per la prevenzione e il trattamento della MRC, l'Istituto Superiore della Sanità ha promosso una iniziativa finalizzata ad adattare preesistenti linee guida specifiche per la Malattia Renale Cronica prodotte nel 2008 dal National Institute of Clinical Excellence (NICE) (7). L'iniziativa coinvolge tutti gli attori professionali sul problema, dai metodologi dell'ISS a rappresentanti di varie società scientifiche, a partire dalla Medicina Generale, coinvolte in via indiretta o diretta con la diagnosi e la cura delle malattie renali. Questo documento è il risultato di questo sforzo collegiale di aggiornamento delle conoscenze sedimentate nelle Linee Guida NICE prodotte nel 2008. Sulla base di una revisione sistematica della letteratura posteriore alla pubblicazione delle linee guida inglesi, il panel di esperti ha deciso di focalizzare l'attenzione su 29 quesiti specifici relativi alla Malattia Renale Cronica. I quesiti coprono un vasto raggio di problemi connessi al controllo dell'epidemia di MRC a livello di popolazione, dalla diagnostica alla gestione territoriale della malattia da parte dei medici di famiglia, includendo l'indicazione e la tempistica del deferimento dei nefropatici a specialisti nefrologi.

- 1) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH: The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9: 88, 2009
- 2) Center for Disease Control and Prevention (USA). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors - United States, 1999-2004. *MMWR* 2007;56:161-165. (Accessibile sul sito: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm>).
- 3) Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease: a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European Union: towards a healthier Europe. *NDTPlus* 2010; 3: 213-224
- 4) Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, Hague N, New J, Farmer CK. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int.* 2007;72:92-99.
- 5) Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, Marchionna N, Citron L, Bonfante L, Grigoletto F, Tata S, Ferraro PM, Legnaro A, Meneghel G, Conz P, Rizzotti P, D'Angelo A, Lupo A; INCIPE Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1946-53.
- 6) Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU.
The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report.
Kidney Int. 2011;80:17-28.
- 7) Chronic Kidney Disease National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>

Metodi

Percorso di elaborazione delle linee guida

Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il panel multidisciplinare e multiprofessionale ha definito i quesiti, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- i documentalisti del Settore Documentazione dell'Istituto Superiore di Sanità hanno utilizzato, ove possibile, le strategie di ricerca elaborate per la linea guida originaria, per interrogare le basi di dati bibliografiche sulla base dei quesiti e in accordo con le indicazioni del panel;
- un gruppo di professionisti, tre nefrologi e una farmacologa, ha analizzato criticamente gli studi, dai quali ha estratto i dati rilevanti, inserendoli in tabelle di sintesi delle prove;
- un comitato di scrittura ha predisposto i documenti intermedi e redatto il testo definitivo della linea guida.

Fasi di sviluppo della linea guida

Il processo seguito per l'elaborazione della presente linea guida è coerente con quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale Linee Guida. Le diverse fasi sono descritte nei paragrafi seguenti.

Gruppo promotore

Il Gruppo promotore, costituito da 3 nefrologi, ha inoltrato esplicita richiesta per la produzione di una linea guida sulla Malattia Renale Cronica al SNLG-ISS. Successivamente il gruppo ha incontrato, il 19 giugno 2009, presso l'Istituto Superiore di Sanità, il responsabile del progetto e i coordinatori per decidere se procedere all'elaborazione di una nuova linea guida o adottare e aggiornare un documento già esistente. In quella sede è stato concordato di adattare/aggiornare la linea guida NICE n. 73 (Chronic Kidney Disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. September 2008), la più recente pubblicazione di qualità, che affronta i temi della prevenzione, dell'identificazione e della gestione della malattia renale cronica.

Il gruppo ha inoltre identificato le società scientifiche maggiormente coinvolte nella gestione della malattia renale cronica e ha segnalato alcuni nomi di esperti indipendenti di comprovata professionalità ed esperienza. Sulla base di tale elenco è stata definita la composizione del panel multidisciplinare al quale è stata affidata l'elaborazione della linea guida.

Costituzione del panel multidisciplinare di esperti

Il panel multidisciplinare, costituito sulla base delle indicazioni del gruppo promotore, include rappresentanti delle principali società scientifiche e associazioni di pazienti del settore ed esperti indipendenti, affiancati da esperti di EBM (*evidence-base medicine*, medicina basata sulle prove di efficacia) e di metodologia di sviluppo di linee guida e documenti analoghi. Più precisamente sono state coinvolte le seguenti figure professionali: tre nefrologi, quattro medici internisti, un infettivologo, un oncologo, un medico di medicina generale, due cardiologi, un chirurgo vascolare, un medico di medicina di laboratorio, un diabetologo, un epidemiologo e un metodologo di linee guida. Tutti i membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione di eventuale conflitto di interesse e la condivisione della metodologia di elaborazione di una linea guida del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il panel si è riunito in due occasioni (25 settembre 2009 e 8 luglio 2011) e ha svolto la propria attività sulla piattaforma web, appositamente predisposta sul sito del Sistema nazionale linee guida, per consentire a tutti di condividere il materiale utilizzato per l'elaborazione del documento.

In occasione del primo incontro è stata illustrata e condivisa la metodologia del SNLG e sono state concordate le modalità di adattamento/aggiornamento della linea guida NICE. Nel corso della seconda riunione sono state illustrate le prove reperite a sostegno di ciascun quesito, sono state discusse le conclusioni e sono state concordate le raccomandazioni.

Adattamento/ aggiornamento della linea guida NICE

A seguito di richieste relative alla produzione di nuove linee guida, il SNLG, valuta, di volta in volta, se procedere ad una elaborazione *ex novo*, o utilizzare i quesiti clinici formulati da altri panel multidisciplinari e le revisioni sistematiche condotte in precedenza per adottare o adattare, modificandole, raccomandazioni prodotte in un ambiente culturale e organizzativo differente dal proprio, evitando in questo modo una duplicazione degli sforzi e un risparmio di risorse.

Su proposta del comitato promotore è stato deciso di adattare/aggiornare la linea guida NICE n. 73 (Chronic Kidney Disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. September 2008), la più recente pubblicazione di qualità, al momento del primo incontro, che affrontava i temi della prevenzione, dell'identificazione e della gestione della malattia renale cronica.

Il processo di adattamento ha consentito di adeguare le raccomandazioni della linea guida originaria alla realtà del sistema sanitario italiano, tenendo conto della sua organizzazione, delle priorità e delle risorse disponibili.

Per l'aggiornamento sono state replicate le strategie di ricerca adottate nella linea guida originaria, utilizzando come range temporale gennaio 2008-dicembre 2009. Al momento della presentazione della sintesi degli studi valutati, è stato concordato in assemblea plenaria, di integrare la revisione sistematica con alcuni studi di più recente pubblicazione e di comprovata rilevanza, recependo il suggerimento di alcuni membri del panel.

Sono stati adottati tutti i quesiti della linea guida NICE, apportando solo alcune piccole modifiche nella formulazione, ma, su suggerimento del comitato promotore, la revisione sistematica della letteratura non è stata aggiornata per tutti i quesiti, in quanto non erano stati pubblicati studi che avessero modificato le precedenti raccomandazioni. E' stato inoltre incluso un nuovo quesito.

Revisione sistematica della letteratura

L'aggiornamento strutturato della letteratura è stato eseguito rilanciando le strategie di ricerca utilizzate nella linea guida originaria su alcune delle seguenti banche dati, a seconda dei quesiti: EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase. Sono stati aggiornati i seguenti quesiti:

- **Quesito 1:** Qual è il miglior test diagnostico per valutare la funzionalità renale nella pratica

clinica?

- **Quesito 2:** Nei soggetti affetti da Malattia Renale Cronica (MRC) qual è la variabilità biologica e analitica della stima del filtrato glomerulare e da quali fattori è influenzata?
- **Quesito 3:** Quali sono la sensibilità e la specificità delle strisce reattive per individuare proteine e sangue nelle urine dei pazienti?
- **Quesito 4:** Quali sono i vantaggi in termini di precisione e di costi, della misura del rapporto albumina/creatinina vs. il rapporto proteina/creatinina per quantificare la proteinuria nei soggetti affetti da MRC?
- **Quesito 6:** Quali valori di filtrato glomerulare influenzano in modo significativo la prognosi dei soggetti con MRC? Qual è l'influenza di età, sesso, etnia o presenza di proteinuria?
- **Quesito 7:** Quali soggetti dovrebbero essere valutati per la presenza di MRC?
- **Quesito 8:** Quando la velocità di riduzione del filtrato glomerulare può essere considerata clinicamente significativa nei soggetti affetti da MRC?
- **Quesito 9:** Quali fattori possono essere associati ad incremento della progressione della MRC?
- **Quesito 13:** Quali sono i valori ottimali per la pressione arteriosa nei soggetti con MRC proteinurica/non proteinurica, utili a rallentare la progressione della malattia e a ridurre i rischi di morbilità e mortalità cardiovascolare?
- **Quesito 14:** Quali sono i farmaci anti-ipertensivi più appropriati per rallentare la progressione della malattia e ridurre la mortalità?
- **Quesito 15:** Dopo l'inizio del trattamento con farmaci inibitori del SRAA (Sistema Renina Angiotensina Aldosterone) quali parametri devono essere monitorati e con quale frequenza? (Quali valori-soglia dovrebbero suggerire l'interruzione di trattamenti con inibitori del SRAA?)
- **Quesito 16:** Il rapporto rischio/beneficio degli inibitori del SRAA varia con l'età?
- **Quesito 17:** Nei soggetti affetti da malattia renale cronica proteinurica o non proteinurica, la mortalità e il rischio di progressione della malattia possono essere ridotti con spironolattone associato o meno a inibitori del SRAA?
- **Quesito 19:** Nei soggetti affetti da MRC con dislipidemia gli agenti ipolipemizzanti riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità confrontati con placebo o con comparatori della stessa classe?

Poiché la ricerca relativa al quesito 16 non ha prodotto nuovi studi con confronti diretti per fasce d'età, è stato concordato di adottare la revisione sistematica e le raccomandazioni NICE.

Dall'interrogazione delle banche dati sono stati generati elenchi di titoli e abstract per ciascun quesito, sottoposti a screening per la valutazione della pertinenza. La successiva analisi dei *full-text* degli studi screenati ha prodotto un'ulteriore selezione. Gli studi inclusi sono stati sottoposti ad una valutazione qualitativa e ad estrazione dati da parte di professionisti appositamente formati mediante corsi dedicati. La valutazione qualitativa è stata eseguita con il supporto delle *check-list* metodologiche del NICE e le informazioni estratte sono state sintetizzate in tabelle, specifiche per quesito e per disegno di studio.

Tutti i documenti intermedi sono consultabile sul sito del SNLG.ISS, www.snlg-iss.it, previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: snlg.lineeguida@iss.it).

Aggiornamento parziale

Per alcuni quesiti, i membri del comitato promotore hanno ritenuto sufficiente un aggiornamento parziale della letteratura e non strutturato, utilizzando solo alcuni recenti RCT o linee guida da loro stessi suggeriti. Per questo aggiornamento è stato considerato il seguente *range* temporale: gennaio 2008-giugno 2011.

Più precisamente per il:

- **quesito 18** (Nei soggetti affetti da MRC con proteinuria, le statine riducono la proteinuria e il rischio di progressione della malattia?) sono stati utilizzati lo SHARP (**Baigent C. et al for the SHARP investigators: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; published online June 9**), un RCT, concluso recentemente, con ampia numerosità campionaria, presentato ufficialmente nel 2010 e pubblicato a giugno 2011, e le prove emerse da alcuni studi selezionati per il quesito 19, in quanto rispondenti ad entrambi i quesiti;
- **quesito 23** (Quando e con quale frequenza dovrebbero essere testati i livelli di calcio, vitamina D, fosfati e ormone paratiroideo intatto nei soggetti affetti da MRC?) sono state utilizzate le evidenze e raccomandazioni della linea guida **KDIGO: Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Cronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)**);
- **quesito 24** (Quali sono i rischi e i benefici dell'uso di bifosfonati nella prevenzione dell'osteoporosi nei soggetti affetti da MRC?) sono state utilizzate le evidenze e raccomandazioni della linea guida **KDIGO: Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Cronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)**);
- **quesito 25** (Quale tipo, se necessario, di vitamina D o analogo dovrebbe essere somministrato ai soggetti affetti da MRC?) sono state utilizzate le evidenze e raccomandazioni della linea guida **KDIGO: Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Cronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)**);
- **quesito 27** (Il trattamento dell'anemia in pazienti con Malattia Renale Cronica) sono stati utilizzati il *position statement* dell'**Anemia Working Group of European Renal Best Practice (Locatelli F. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 2846–2850**), il recente aggiornamento specifico NICE (<http://publications.nice.org.uk/anaemia-management-in-people-with-chronic-kidney-disease-cg114/key-priorities-for-implementation>) e i risultati dello studio **TREAT** (“Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® (darbepoetin alpha) Therapy”)(**Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009 Nov 19;361(21):2019-32. Epub 2009 Oct 30**), (**Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:1146-55**)

Adozione/adattamento delle revisioni sistematiche e delle raccomandazioni NICE

Per i seguenti quesiti non è stato eseguito alcun aggiornamento della letteratura e sono state adottate le revisioni sistematiche e le raccomandazioni della linea guida NICE, con piccoli adattamenti al differente contesto:

- **Quesito 5:** Quali sono le indicazioni all'ecografia renale per i soggetti affetti da MRC?
- **Quesito 10:** Quali sono i criteri per l'invio del paziente alle cure dello specialista?

- **Quesito 11:** Nei pazienti con MRC il miglioramento degli stili di vita può rallentare la progressione della malattia?
- **Quesito 12:** Quali interventi sulla dieta sono associati al miglioramento degli esiti renali nei soggetti affetti da MRC?
- **Quesito 20:** Le terapie antiaggreganti e anticoagulanti riducono la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da MRC?
- **Quesito 21:** La riduzione farmacologica dell'uricemia con allopurinolo, agenti uricosurici (probenecid, sulfipirazone), rasburicasi (urato ossidasi) diminuisce la morbilità e la mortalità negli adulti affetti da MRC con iperuricemia?
- **Quesito 22:** Quali sono gli esiti sfavorevoli associati a ematuria microscopica isolata e le sue modalità di gestione nei soggetti affetti da MRC?
- **Quesito 28:** Quali informazioni, istruzioni e supporto è necessario fornire ai soggetti affetti da MRC e ai loro familiari per comprendere e affrontare la diagnosi, il trattamento e gli esiti della malattia?
- **Quesito 29:** Quali strumenti sono necessari nella gestione territoriale per i medici di famiglia e per gli operatori di cure primarie?

Nuova revisione sistematica

Il gruppo di lavoro, nel corso della prima riunione di panel, ha manifestato l'esigenza di includere in questa linea guida un nuovo quesito, non presente in quella originaria e cioè il:

- **quesito 26:** Quali chelanti del fosforo, se necessario, dovrebbero essere somministrati ai soggetti affetti da MRC?

Per questo quesito è stato elaborato un filtro ricerca, utilizzato per l'interrogazione delle seguenti banche dati: Cochrane, Medline, Embase. Sono stati inclusi revisioni sistematiche, RCT e studi osservazionali, pubblicati da gennaio 2000 a luglio 2010.

Per la revisione sistematica della letteratura sono state seguite le medesime procedure utilizzate per i quesiti aggiornati con aggiornamento strutturato.

Per la formulazione delle raccomandazioni è stato fatto riferimento a quelle utilizzate nella linea guida **KDIGO** (Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Cronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) in merito ai chelanti del fosforo.

Sistema di grading

Aderendo alla metodologia della linea guida originaria, il panel ha concordato di non adottare alcuno schema di grading per esprimere la forza delle raccomandazioni, ma di esplicitare in forma narrativa l'intensità con la quale si raccomanda una determinata pratica clinica.

Revisione esterna del documento finale

Il documento definitivo condiviso dal panel è stato inviato a tre esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del testo, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni. Il gruppo dei revisori è composto da due nefrologi e un medico di medicina interna.

Aggiornamento, diffusione, implementazione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico-scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro 3 anni (gennaio 2015).

Saranno adottate modalità multiple di diffusione del documento, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa
- invii postali agli assessorati regionali alla sanità
- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera
- pubblicazioni scientifiche
- presentazione a congressi nazionali e internazionali

Disponibilità del testo

Il testo integrale della linea guida è disponibile per tutti sul sito www.snlg-iss.it e i documenti intermedi di lavoro sono disponibili previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: snlg.lineeguida@iss.it).

QUESITO 1

Qual è il miglior test diagnostico per valutare la funzionalità renale nella pratica clinica?

Banche dati consultate: EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase
Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi di coorte, studi diagnostici

Studi reperiti 452
Studi selezionati 67
Studi estratti 21

Lo studio di **Botev R. et al. (Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN. 4(5):899-906, 2009 May)** basato su oltre 2000 pazienti, confronta, per il calcolo dell'eGFR, la formula MDRD (a 4 parametri) e la formula di Cockcroft, utilizzando la clearance dell'inulina come reference standard.

Il GFR medio della popolazione è 72 ml/min/1,73 m² SC.

La formula MDRD mostra buone performance per valori del GFR >15 e <60 (da -0,7% a +1,6%) e performance decisamente meno buone per valori <15 (+42%) e >90 (-20%). Per valori di GFR >60 e <90 la formula MDRD, invece, sottostima il GFR dell'8%.

La formula di Cockcroft, invece, mostra un miglior funzionamento per valori del GFR >60 e <90 (0%) e un funzionamento carente per valori >90 (-12%).

Anche la revisione di **Prigent A. et al. (Monitoring Renal Function and Limitations of Renal Function Tests. Seminars in Nuclear Medicine. 38(1)(pp 32-46), 2008. Date of Publication: Jan 2008)** basata su 4 studi per un totale di 2350 pazienti con cl tra 24 e 48 ml/min conferma tali risultati. La performance della 4 MDRD-IDMS risulta buona, ma tendente a sottostimare in caso di GFR elevati e di soggetti con bassi valori di BMI. Anche i valori di GFR <30 comportano un sostanziale peggioramento della validità della MDRD e della CG (tendenza alla sovrastima).

Rigalleau V. et al. (Progression-related bias in the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. Metabolism: Clinical & Experimental. 57(10): 1428-33, 2008 Oct.), utilizzando il Cr-EDTA quale reference test, indagano la performance di MDRD, CG, Mayo quadrantic equation e di una nuova formula per la cistatina in 124 pazienti diabetici con GFR medio pari a 56 ml/min/1,73 m² SC. Le migliori performance sono offerte da MDRD e cistatina che tendono a sottostimare per GFR elevati. Con cut-off di GFR pari a 60 ml/min la sensibilità delle varie metodiche risulta pari a 89% per la cistatina, 88% per MDRD, 81% per MCQ e 77% per la CG. La tendenza alla sottostima di GFR elevati, tipica della formula MDRD, è confermata anche dall'altro lavoro di Rigalleau (**Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. Diabetes and Metabolism. 34(5)(pp 482-489), 2008. Date of Publication: November 2008**), condotto su 161 pazienti diabetici con GFR, basato su cl del Cr-EDTA, pari a 60 ml/min/1,73 m² SC.

Willems D. et al. (Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. Clinical Biochemistry. 42(1-2)(pp 108-110), 2009. Date of Publication: January 2009) in 67 pazienti

diabetici con creatinina normale, studiano la performance della cistatina, MDRD e creatinina, adottando il Cr-EDTA come test di riferimento.

La sensibilità nell'identificazione di $GFR < 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ SC risulta migliore per la creatinina (70%), seguita dalla cistatina e dalla MDRD (60%). La specificità è più elevata per la MDRD e la cistatina (86%), seguite dalla creatinina (71%), mentre la AUC più ampia è quella della MDRD (0,83).

Nello studio di **Delanaye P. et al. (Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. Nephron - Clinical Practice. 110(3)(pp c158-c163), 2008. Date of Publication: November 2008)**, in 27 pazienti donne con BMI < 18, si evidenzia una scarsa correlazione fra creatinemia e GFR (AUROC = 0,61) e una migliore performance della cistatina (AUROC = 0,86).

Emara M. et al. (How to best define patients with moderate chronic kidney disease. Nephron - Clinical Practice. 110(4)(pp c195-c206), 2008. Date of Publication: December 2008) arruolano 101 pazienti in tutti gli stadi di MRC (da 1 a 5) e studiano la performance di diverse formule per la stima del GFR, basate su creatinina e cistatina. Il test di riferimento utilizzato è la clearance dell'inulina e le analisi miranti a valutare la performance delle diverse formule nell'identificare tassi di $GFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ SC, evidenziano la superiorità delle formule basate sulla creatinina (MDRD - IDSM), per il miglior bilancio tra Se e Sp (LR+ per MDRD è pari a 13,53). In generale la specificità di entrambi i gruppi di formule è molto elevata, mentre la sensibilità si mantiene spesso al di sotto dell'80%.

Fontserè N. et al. (The search for a new marker of renal function in older patients with chronic kidney disease stages 3-4: usefulness of cystatin C-based equations. Nephron. 112(3):c164-70, 2009), invece, utilizzando il Cr-EDTA su 40 soggetti caucasici con MRC in stadio 3-4 ($GFR 22-60 \text{ ml/min}$), confrontano la performance delle formule che utilizzano la cistatina (Hoek, Larsson e Stevens) con quelle che utilizzano la creatinina (MDRD-IDMS e CG). Le prime mostrano una migliore accuratezza, producendo stime del GFR più accurate e meno influenzate dallo stato nutrizionale dei soggetti.

Anche Hojs R. et al. (Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patient with chronic kidney disease. Clinical Nephrology. 70(1)(pp 10-17), 2008. Date of Publication: July 2008) in una popolazione di circa 600 pazienti con cl Cr-EDTA pari a 47 ml/min (2-130), mostrano una migliore performance della cistatina, rispetto a 4-MDRD.

Al cut-off di 60 ml/min , la sensibilità delle formule CG, MDRD e cistatina risultò pari a 89,6%, 92,7% e 96,4%, rispettivamente, mentre la specificità 88,2%, 93,2% e 92,2%. La migliore AUC risultò quella della cistatina (0,980), seguita dalla MDRD (0,977) e dalla CG (0,948).

Hojs R. et al. (Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with chronic kidney disease. Renal Failure. 30(2)(pp 181-186), 2008. Date of Publication: Feb 2008) su 252 soggetti con cl Cr-EDTA pari a $35,9$ (2-89) confrontano cistatina con CG e 1/creatinina, riportando modesti risultati a favore della cistatina (non è previsto un confronto con formula MDRD).

Matsuo S. et al. (Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan.

American Journal of Kidney Diseases. 53(6)(pp 982-992), 2009. Date of Publication: June 2009) testano un nuovo coefficiente per la formula MDRD, applicato a 878 pazienti asiatici, riuscendo a migliorare la performance della formula, confermata con misurazione della clearance dell'inulina.

Ozmen S. et al. (Role of lean body mass for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease with various body mass indices. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 43(2)(pp 171-176), 2009. Date of Publication: March 2009), su 110 pazienti testati con ⁹⁹Tc DTPA evidenziano la scarsa performance della 4-MDRD e della CG, per soggetti con BMI > 25.

Reinhardt C.P. et al. (Functional immunoassay technology (FIT), a new approach for measuring physiological functions: Application of FIT to measure glomerular filtration rate (GFR). American Journal of Physiology - Renal Physiology. 295(5)(pp F1583-F1588),2008. Date of Publication: November 2008) testano, su 20 pazienti un metodo di misura del GFR basato su metodica ELISA FIT Gd-DTPA, confermata da iodotalamato, giungendo a risultati necessitanti di ulteriori approfondimenti.

Xie D. et al. (A comparison of change in measured and estimated glomerular filtration rate in patients with nondiabetic kidney disease. Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN. 3(5):1332-8, 2008 Sep), osservano 524 pazienti con GFR tra 25 e 55 ml/min/1,73 m² SC (reference iodotalamato), provenienti da un altro studio, indagando la validità della MDRD nella stima dello slope del GFR ed evidenziando una sottostima del peggioramento del GFR ad opera del MDRD.

Zahrn A. et al. (Validation of the Virga GFR equation in a renal transplant population. Nephron - Clinical Practice. 109(3)(pp c140-c147), 2008. Date of Publication: August 2008), basandosi sulla clearance dell'inulina, studiano la performance della MDRD-IDMS e della CG in 103 soggetti con GFR pari a 47 ml/min. La MDRD sembra offrire migliore performance per MRC in stadio 3, mentre la formula di Virga funziona meglio a livelli inferiori di GFR (stadio 2).

Mueller T.F. et al. (Cystatin C does not detect acute changes in glomerular filtration rate in early diabetic nephropathy. Renal Failure. 30(1)(pp 21-29), 2008. Date of Publication: Jan 2008) utilizzano la clearance della sinistrina quale reference test in 28 pazienti diabetici normo creatininemici, riportando scarse correlazioni con altre misure (cl creatinina e cistatina).

Levey A.S. et al. (A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of Internal Medicine. May 2009. Vol. 150; n. 9:604-613) sviluppano e validano una nuova formula per il calcolo del GFR (CKD-EPI) in oltre 12000 soggetti (rivalutati a partire da una revisione della letteratura), confrontandola con la MDRD e utilizzando la clearance dell'iodotalamato come test di riferimento. La performance del CKD-EPI risulta migliore di quella della MDRD sia in termini di differenza media (tra la stima e la misurazione del GFR), sia in termini di proporzione di GFR stimati che sono entro il 30% dei valori misurati di GFR. La superiorità del CKD-EPI si accentua per valori del GFR > 60 ml/min.

Poiché dall'analisi di questa revisione sono emerse promettenti prestazioni dell'equazione CKD-EPI basata sulla creatinina, è stata eseguita un'ulteriore ricerca bibliografica, successiva ai limiti temporali stabiliti, per verificare la presenza di studi successivi che confermassero questi risultati. Sono stati

selezionati 3 studi in base alla dimensione campionaria.

Lo studio diagnostico di **Stevens L.A. et al. (Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². Am J Kidney Dis. 2010 Sep;56(3):486-95. Epub 2010 Jun 16)**, con i dati di 3896 pazienti, estratti da 16 studi in cui erano presenti i valori di GFR, ha valutato la performance dell'equazione CKD-EPI e quella MDRD per il calcolo dell'eGFR, utilizzando come test di riferimento i valori di GFR ottenuti con il test della clearance urinaria o plasmatica dei marker di filtrato esogeno. Le due equazioni mostrano simili bias (differenza tra GFR misurato e stimato) per eGFR <30 mL/min/1.73 m² SC. Per valori superiori i bias dell'equazione CKD-EPI si riducono sensibilmente, rispetto all'equazione MDRD. Per valori di eGFR 30-59 mL/min/1.73 m² i bias dell'equazione MDRD sono di 4,9 mL/min/1,73 m² SC, rispetto a 2,1 mL/min/1,73 m² SC dell'equazione CKD-EPI (differenza 57%); per eGFR 60-89 mL/min/1.73 m² SC si osservano bias di 11,9 mL/min/1,73 m² SC nella performance dell'equazione MDRD, rispetto a 4,2 mL/min/1,73 m² SC in quella dell'equazione CKD-EPI (differenza 61%); per eGFR 90-119 mL/min/1,73 m² SC, i bias dell'equazione MDRD sono di 10,0 mL/min/1,73 m² SC, rispetto a 1,9 mL/min/1,73 m² SC dell'equazione CKD-EPI (differenza 75%). L'analisi dei sottogruppi ha mostrato risultati simili. La performance dell'equazione CKD-EPI, complessivamente, per tutti i valori di eGFR, è risultata superiore per pazienti <65 anni, per uomini e per donne, per bianchi, per soggetti con o senza diabete, per trapiantati e non trapiantati e per pazienti con BMI >20/kg/m². Non sono invece state riscontrate differenze significative tra le due equazioni per soggetti >65 anni e neri.

La formula CKD-EPI risulta più accurata rispetto alla formula MDRD in generale e nella maggior parte dei sottogruppi e può essere utilizzata per eGFR>60 mL/min/1.73 m².

In uno studio cross-sectional (**Michels WM et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. Clin Nephrol. 2010 Nov;74(5):358-63**) sono stati utilizzati i dati di 271 soggetti, tra possibili donatori e di pazienti afferenti all'Academic Medical Centre di Amsterdam, di cui si disponeva dei valori di GFR misurato con ¹²⁵I-iothalamate. A questi valori (gold standard) sono state confrontate le stime ottenute con tre differenti formule: Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) per calcolarne la precisione, l'accuratezza e i bias. La formula MDRD ha mostrato la più bassa media complessiva di bias, mentre la maggiore accuratezza è stata ottenuta con la formula CKD-EPI (P < 0,01 confrontato con Cockcroft-Gault), sebbene la differenza con la formula MDRD non sia risultata statisticamente significativa (P =0,14). Sono stati classificati correttamente il 63% dei pazienti con la formula Cockcroft-Gault, il 65% con la formula MDRD e il 69% con la formula CKD-EPI. È emerso che i bias assoluti di tutte le formule erano in relazione con l'età. Per le formule MDRD eCKD-EPI, i bias assoluti erano anche in relazione con il GFR; per Cockcroft-Gault dipendevano anche dal peso corporeo e dal BMI.

In generale, la formula CKD-EPI fornisce la stima migliore del GFR, anche se la sua performance è molto simile a quella della formula MDRD. È necessario osservare che il campione è rappresentato da una popolazione giovane (media 44 anni).

Matsushita K et al. (Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Kidney Dis. 2010 Apr;55(4): 648-59. Epub 2010 Feb 26) hanno analizzato i dati dell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, uno studio di coorte prospettico condotto su 15.792 soggetti di mezza età, di differenti comunità degli USA. Sono stati selezionati 13.905 pazienti di razza bianca e nera, senza precedenti eventi cardiaci, per valutare l'associazione di diverse categorie di eGFR (≥ 120 , 90–119, 60–89, 30–59, < 30 ml/min/1,73m² SC), misurate con CKD-EPI e MDRD, con il rischio di ESRD, mortalità, eventi ischemici cardiaci e cerebrali. Con l'equazione CKD-EPI sono stati riclassificati in categorie di eGFR più basse i soggetti con eGFRMDRD ≥ 120 ml/min/1,73m², mentre il 44,9% (n=3,079) e il 43,5% (n=151) dei partecipanti classificati con l'equazione MDRD tra 60 e 89 ml/min/1,73m² SC e tra 30 e 59 ml/min/1,73m² SC, rispettivamente, sono stati riclassificati e inclusi, in categorie di eGFR più alte; non è stato riclassificato nessun paziente, già classificato con eGFRMDRD tra 90 e 119 ml/min/1,73m² SC, o < 30 ml/min/1,73m² SC. Pertanto la prevalenza di MRC stadio 3–5 si è ridotta da 2,7% a 1,6%. I soggetti con eGFRMDRD 30–59 ml/min/1,73m² SC, riclassificati in una categoria superiore hanno mostrato un rischio minore rispetto a quelli che rimasti nella medesima categoria (ESRD incidence rate ratio, 0,10 [95% IC, 0,03–0,33], mortalità, 0,30 [0,19–0,48], CHD, 0,36 [0,21–0,61], stroke, 0,50 [0,24–1,01]). Risultati simili si osservavano per i partecipanti con eGFRMDRD 60–89 ml/min/1,73m² SC. Questo trend veniva spiegato almeno in parte da una più frequente riclassificazione di giovani, donne e bianchi. Il miglioramento della riclassificazione dei partecipanti con eGFR < 120 è risultato positivo per tutti gli outcome ($P < 0,001$).

La Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium meta-analysis (**CKD-EPI Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis Lancet 35:2073-2081, 2010**), la più estesa meta-analisi pubblicata finora sul rischio di morte ed eventi cardiovascolari associato a livelli alterati di Filtrato Glomerulare ha adottato la formula MDRD a quattro variabili.

Conclusioni

Emerge una buona performance della formula MDRD, ma con una tendenza alla sottostima per valori di GFR > 60 ml/min/1,73m² SC e alla sovrastima dei valori < 15 ml/min/1,73m² SC e un peggioramento della performance per soggetti con valori estremi di BMI.

Un'analisi basata su 12000 soggetti inclusi in 26 studi trasversali e un'ulteriore studio basato sulla coorte ARIC hanno mostrato che l'equazione CKD-EPI è superiore alla formula MDRD. Tali risultati indicano che CKD-EPI è da preferire alla MDRD, particolarmente nel range di Filtrato Glomerulare > 60 ml/min/1,73 m² SC.

Raccomandazioni

- ♣ La creatininemia è un indicatore poco sensibile delle variazioni del GFR. Quando è richiesto il dosaggio della creatininemia, i laboratori clinici dovrebbero riportare accanto al suo risultato anche

una stima del GFR (eGFR) utilizzando una equazione predittiva.*

* L'eGFR può essere meno affidabile in determinate situazioni (es. insufficienza renale acuta, gravidanza, stati edematosi, ipertrofia o ipotrofia muscolare marcata, soggetti amputati, soggetti malnutriti, anziani) e non è stato ben validato in determinati gruppi etnici (es. asiatici e cinesi).

Nei pazienti anziani la creatininemia può risultare normale in presenza di disfunzione renale.

- ♣ Un indicatore valido è la clearance della creatinina misurata su urine delle 24 ore, ma spesso risulta imprecisa per un'inaccurata raccolta delle urine (pazienti anziani o con problemi urologici, prostatici o psichiatrici).
- ♣ Utilizzare l'equazione MDRD semplificata o la CKD-EPI, basate su dosaggio della creatinina tracciabile con spettrometria di massa a diluizione isotopica (IDMS) per stimare il GFR (entrambe le equazioni risultano attendibili per valori di GFR fra 20 e 60 mL/min/1,73m² SC; per valori di GFR > 60 mL/min/1,73m² SC sarebbe invece da preferire la CKD-EPI), utilizzando i test per la creatinina con calibrazione tracciabile con un materiale di riferimento standardizzato. I test ideali da impiegare sono i test per la creatinina specifici e privi di bias in confronto agli IDMS (es. test enzimatici). Laddove siano impiegati test non specifici (es. test Jaffé), utilizzare i fattori di aggiustamento test-specifici più appropriati, per minimizzare le variazioni tra laboratori (es. quelli forniti da schemi nazionali di valutazione della qualità esterna).

Per valori di GFR < 20 mL/min/1,73m² SC entrambe le formule tendono a sovrastimare il filtrato glomerulare

- ♣ Quando indicato, applicare il fattore di correzione per etnia (moltiplicare l'eGFR per 1,21 per l'etnia afro-caraibica).**

** Nella pratica questi fattori di correzione devono essere applicati anche ai soggetti di etnia africana.

- ♣ Interpretare con cautela valori di eGFR ≥ 60 mL/min/1,73m² SC, se stimati con la formula MDRD, ricordando che e GFR è tanto meno accurato quanto maggiore è il valore di GFR.
- ♣ Laddove sia richiesta la misurazione altamente accurata del GFR (es. durante il monitoraggio della chemioterapia e nella valutazione della funzionalità renale in potenziali donatori viventi), adottare un gold standard (inulina, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iotalamato o ioexolo, o almeno due misure separate della clearance della creatinina, con raccolta urine delle 24h).
- ♣ Ai valori estremi di massa muscolare (es. atleti di body building, amputati, ipotrofia muscolare) e nei paziente anziani interpretare l'eGFR con cautela. (Masse muscolari ridotte causano una sovrastima, mentre masse muscolari eccessive causano una sottostima).

QUESITO 2

Nei soggetti affetti da Malattia Renale Cronica (MRC) qual è la variabilità biologica e analitica della stima del filtrato glomerulare e da quali fattori è influenzata?

Banche dati consultate: EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: tutti i tipi di studio

Studi reperiti 267

Studi selezionati 3

Studi estratti 1

Dei tre studi selezionati attraverso la lettura di titoli e abstract, uno solo è risultato pertinente al quesito: **Larsson A. et al. Circadian variability of cystatin C, Creatinine, and glomerular filtration rate (GFR) in Healthy men during normal sleep and after an acute shift of sleep. Chronobiology international, 25(6): 1047-1061; 2008.** Si tratta di uno studio prospettico che mette in correlazione 2 indagini di laboratorio utilizzate per l'identificazione della malattia renale. In 7 persone sane di sesso maschile non sono state evidenziate variazioni circadiane della creatinemia. Una piccola ma significativa riduzione della creatinemia e quindi un aumento del eGFR si manifesta ad 1,5 ore dall'ingestione di un pasto completo.

Nel relativo quesito della LG NICE è emersa una variabilità circadiana della creatinemia, un aumento della stessa dopo un pasto a base di carne e lieve ma significativo aumento di eGFR dopo un pasto vegetariano.

Conclusioni

L'unico studio reperito, quindi, non modifica sostanzialmente il corpus delle evidenze a sostegno delle raccomandazioni elaborate dal NICE a proposito di tale quesito.

Raccomandazioni

- ♣ Consigliare al paziente di non mangiare carne nelle 12 ore precedenti il prelievo di sangue per la stima del GFR. Evitare di ritardare l'invio dei campioni per essere certi che siano ricevuti ed esaminati dal laboratorio entro le 12 ore successive al prelievo.

- ♣ Se risulta un eGFR < 60 ml/min/1,73 m² SC in un soggetto non precedentemente testato, il dato va confermato entro 2 settimane. Nell'interpretazione delle variazioni dell'eGFR, considerare una variabilità biologica (± 5%) e analitica della creatinemia.

QUESITO 3

Quali sono la sensibilità e la specificità delle strisce reattive per individuare proteine e sangue nelle urine dei pazienti?

Banche dati consultate: EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase
Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 84
Studi selezionati 6
Studi valutati 4

Lo studio diagnostico di **Collier G. et al. (A study of the relationship between albuminuria, proteinuria and urinary reagent strips. Annals of Clinical Biochemistry. 46(3)(pp 247-249), 2009)** si pone come obiettivo primario la valutazione della concordanza di proteinuria ed albuminuria con ACR (rapporto albuminuria/creatininuria) e PCR (rapporto proteinuria/creatininuria) in accordo ai cut-off NICE, utilizzando 117 campioni di urine. La valutazione della sensibilità e della specificità delle strisce reagenti Bayer Multistix 10SG per l'identificazione della proteinuria costituisce l'obiettivo secondario dello studio. In relazione allo standard di riferimento di positività ACR ≥ 265 mg/g, le strisce reattive Bayer Multistix 10SG mostrano una sensibilità del 97% e una specificità del 62%. L'indagine sull'accuratezza delle strisce reattive è un obiettivo secondario dello studio che, comunque, fa emergere una scarsa specificità della metodica.

In uno studio diagnostico (**Graziani M.S. Et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. - Nephrology Dialysis Transplantation. 24(5)(pp 1490-1494, 2009)**) Graziani et al. vogliono valutare la performance diagnostica dello strip Clinitek nell'individuazione di ACR nella popolazione generale ed in pazienti diabetici. Vengono testati 201 campioni di urine di pazienti partecipanti allo studio INCIPE e i campioni di 259 pazienti consecutivi ambulatoriali diabetici tipo 2. Assunto come standard di riferimento l'analisi di laboratorio (valore cut-off di ACR: 30 mg/g), la sensibilità e la specificità delle strisce reattive nella popolazione generale risultano essere rispettivamente del 90% e 91%. Simili risultati sono stati ottenuti nei pazienti diabetici: sensibilità 91%, specificità 92%, valore predittivo positivo 71, valore predittivo negativo 98; indice di concordanza strip-laboratorio 91%.

In uno studio di coorte retrospettivo **El-Galley R. et al. (Practical use of investigations in patients with hematuria. - Journal of Endourology. 22(1), pp 51-55, 2008)** cercano di dimostrare l'associazione tra ematuria e cancro dell'apparato urologico o calcoli renali. Tra le varie metodiche utilizzate per diagnosticare l'ematuria vengono anche impiegati dipstick per 313 pazienti, assumendo come test di riferimento TC-ecografia-pielografia e/o analisi citologica urinaria. La valutazione della capacità di dipstick nel diagnosticare cancro o calcoli risulta essere la seguente: sensibilità 94%, specificità 6%, valore predittivo positivo 21, valore predittivo negativo 80. Lo studio non è pienamente pertinente al quesito.

Siedner M.J. et al. hanno condotto uno studio diagnostico retrospettivo (**Diagnostic accuracy study of urine dipstick in relation to 24-hour measurement as a screening tool for proteinuria in lupus nephritis (Journal of Rheumatology. 35(1), pp 84-90, 2008)**) allo scopo di valutare la validità diagnostica di 3 dipstick differenti (Clinitek, Atlas, Bayer Manual) per l'identificazione della

proteinuria in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico. Sono stati analizzati 2224 campioni di urine utilizzando come test di riferimento la proteinuria totale misurata nelle 24h. Il Clinitek ha mostrato una sensibilità dell'82%, una specificità dell'86%, valore predittivo positivo 85,5, valore predittivo negativo 83,3, contro una sensibilità del 97,7%, una specificità del 62%, valore predittivo positivo 61,5, valore predittivo negativo 97,7 dell'Atlas e una sensibilità dell'85,5%, una specificità del 59,4%, valore predittivo positivo 61,4, valore predittivo negativo 84,5 del Bayer Manual.

Conclusioni

Complessivamente emerge uno scarso ruolo delle strisce reattive per l'identificazione di proteinuria. Il ruolo delle strisce stesse nella definizione di ematuria non emerge dalla ricerca bibliografica.

Raccomandazioni

► Ematuria

- ♣ Utilizzare le strisce reattive per testare la presenza di ematuria. Se il risultato è 1+ o superiore, in due su tre determinazioni ravvicinate, eseguire altre indagini.

► Proteinuria

- ♣ Non utilizzare le strisce reattive per identificare la proteinuria. Utilizzare le strisce solo per misurare specificatamente l'albumina a basse concentrazioni ed esprimere il risultato come ACR.
- ♣ Per identificare la proteinuria utilizzare preferibilmente il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR), poiché ha una maggiore sensibilità del rapporto proteinuria/creatininuria (PCR) per bassi livelli di proteinuria.. Per la quantificazione e il monitoraggio della proteinuria, può essere utilizzato il PCR, come alternativa. L'ACR è il metodo raccomandato per i pazienti a rischio cardiovascolare e in particolare nei diabetici.*

* L'ACR e le strisce reattive non individuano la proteinuria di Bence Jones (che sarebbe necessario vedere al più presto), al contrario del PCR.

- ♣ Se al primo rilevamento della proteinuria l'ACR risulta ≥ 265 mg/g o superiore (approssimativamente equivalente a un PCR di ≥ 442 mg/g o superiore, o ad un'escrezione urinaria di proteine di $\geq 0,5$ g/24 h o superiore) e minore di < 620 mg/g (approssimativamente equivalente a un PCR inferiore a < 885 mg/g, o ad un'escrezione urinaria di proteine inferiore a < 1 g/24), il risultato dovrebbe essere confermato da un ulteriore campione, prelevato la mattina presto. Se il primo ACR è 620 mg/g o superiore o il PCR è 885 mg/g, il test si considera positivo e non sono necessarie conferme.**

**Nei controlli di patologie croniche eseguire il test al di fuori di episodi acuti (febbre, assunzione di farmaci, intensa attività fisica).

QUESITO 4

Quali sono i vantaggi in termini di precisione e di costi, della misura del rapporto albumina/creatinina vs. il rapporto proteina/creatinina per quantificare la proteinuria nei soggetti affetti da MRC?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali, studi diagnostici

Studi reperiti 235

Studi selezionati 2

Studi estratti 1

Un solo studio tra tutti quelli reperiti risulta rispondere al quesito 4: **Sampaio E. Assessing albuminuria in spot morning samples from diabetic patients. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 52(9):1482-8, 2008 Dec.** In questo studio vengono esaminati l'accuratezza diagnostica ed i costi dell'albuminuria (UAC) e del rapporto albumina/creatinina (ACR) su di un campione di urine spot del mattino, rispetto all'albuminuria 24h in una popolazione di diabetici (test di riferimento). Il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) in urine spot del mattino risulta un test accurato nello screening della microalbuminuria nei pazienti diabetici (293 diabetici; 117 tipo I e 176 tipo II). Il coefficiente di correlazione fra ACR in urine spot del mattino ed albuminuria 24 h in pazienti diabetici è $r=0,7$. Al valore di cut-off di $ACR=27,3$ mg/gr la sensibilità è di 83,3% (75,4-89,5) e la specificità è di 80,9% (74,3-86,5). Al cut-off di 30 mg/gr i FN sono 23%. ACR ha una sensibilità simile ma una specificità superiore nei diabetici di Tipo I vs Tipo II: al cut-off di 30 mg/g la specificità è di 84,5% (75-91) vs 66,3% (55-76).

La UAC risulta essere un metodo più semplice e meno costoso (-43%) della ACR.

Gli studi esaminati per il medesimo quesito della LG NICE giungono a risultati simili, limitatamente a questo tipo di confronto. L'unico studio reperito, quindi, non modifica sostanzialmente il corpus delle evidenze a sostegno delle raccomandazioni elaborate dal NICE a proposito di tale quesito.

Conclusioni

L'unico studio reperito non confronta direttamente il rapporto albumina/creatinina con il rapporto proteina/creatinina. I risultati di tale lavoro, che utilizza quale reference standard l'albuminuria nelle 24 ore, sono comunque in linea con quelli a supporto delle raccomandazioni NICE; le considerazioni di carattere economico scaturiscono dal confronto del rapporto albumina/creatinina vs l'albuminuria su campione spot e non dal confronto del rapporto albumina/creatinina vs rapporto proteina/creatinina. Un cut off di 265 mg/g di ACR è appropriato per soggetti non diabetici.

Raccomandazioni

- ♣ In soggetti non diabetici la presenza di proteinuria si deve considerare clinicamente significativa quando l'ACR è di 265 mg/g o superiore (approssimativamente equivalente a un PCR di 442 mg/g o superiore, ad una escrezione urinaria di proteine di 0,5 g/24 h o superiore).
- ♣ In soggetti diabetici la microalbuminuria (ACR superiore a 22 mg/g negli uomini e ACR superiore a 30 mg/g nelle donne) si deve considerare clinicamente significativa.

- ♣ L'escrezione urinaria di albumina/proteine dovrebbe essere quantificata sia nei soggetti diabetici, che non diabetici con valori di GFR minori di $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ SC}$. Il primo risultato anomalo deve essere confermato con un campione prelevato la mattina presto.
- ♣ Quantificare con esami di laboratorio l'escrezione urinaria di albumina/proteine di tutti i soggetti con un eGFR di $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \text{ SC}$ o superiore, se si ha un forte sospetto di MRC.

QUESITO 5

Quali sono le indicazioni all'ecografia renale per i soggetti affetti da MRC?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Non esistono evidenze che diano indicazioni in merito alla prescrizione dell'ecografia renale per pazienti con MRC.

Le raccomandazioni si basano pertanto sulla conoscenza delle informazioni fornite dall'ecografia.

L'ecografia può essere utilizzata per confermare la presenza di due reni, misurarli e mostrarne eventuali anomalie strutturali (es. reni policistici). Può inoltre identificare la presenza di ostruzioni nell'apparato renale.

La presenza o assenza di patologie reno-vascolari è però diagnosticabile solo tramite utilizzo di indagini di diagnostica per immagini più approfondite, quali angio-tomografia computerizzata o angiografia renale con risonanza magnetica. Lo screening è indicato solo se un intervento correttivo (angioplastica/stent o chirurgia) possa essere preso in considerazione se si trovasse una stenosi significativa, fermo restando che l'angiografia rimane il Golden Standard e il test finale prima di procedure di radiologia interventistica o chirurgiche.

L'ecografia renale è sempre richiesta prima di procedere a un'eventuale biopsia renale.

L'ecografia non è in grado di escludere la diagnosi di malattia policistica renale autosomica dominante nei giovani al di sotto dei 20 anni. La sua utilità è pertanto limitata in pazienti di questa fascia di età e con una storia familiare di malattia policistica renale autosomica dominante.

Il GdL è stato concorde nel sostenere che il paziente con familiarità per malattia renale, prima di essere sottoposto ad ecografia, è auspicabile che sia informato sulle implicazioni di un esito sfavorevole. È necessario sottolineare con il paziente l'importanza dell'individuazione precoce della patologia e al tempo stesso esplicitare le conseguenze sociali della diagnosi (inclusi gli effetti sull'assicurazione sulla vita). Se necessario e possibile, dovrebbe essere offerto un supporto per affrontare le conseguenze psicologiche della diagnosi.

Raccomandazioni

- ♣ Offrire l'ecografia renale a tutti i pazienti affetti da MRC che:
 - abbiano MRC progressiva (riduzione del eGFR >5 ml/min/1,73m² SC in un anno o >10 ml/min/1,73m² SC in 5 anni) o una MRC stadio 3, 4 o 5.
 - abbiano micro o macroematuria
 - abbiano sintomi di ostruzione del tratto urinario;
 - abbiano una storia familiare di rene policistico ed età superiore a 20 anni;
 - siano considerati dal nefrologo soggetti che richiedono una biopsia renale.

♣ I pazienti con MRC, che abbiano ipertensione resistente a farmaci dovrebbero sottoporsi a ulteriori indagini, tra cui eco-color-doppler delle arterie renali, ferma restando l'importanza dell'esame angiografico come gold standard.

QUESITO 6

Quali valori di filtrato glomerulare influenzano in modo significativo la prognosi dei soggetti con MRC? Qual è l'influenza di età, sesso, etnia o presenza di proteinuria?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 1609

Studi selezionati 37

Studi valutati 26

Mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari

Lo studio di **Hwang SJ et al (Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. Nephrology Dialysis Transplantation 23(10):3192-8, 2008 Oct.)** è uno studio osservazionale che valuta il rischio di mortalità totale e causa-specifica in 35529 soggetti anziani (età $75,7 \pm 5,3$ anni) di cui 14001 con insufficienza renale cronica (MRC) avanzata e circa il 31% di diabetici. La popolazione, seguita per un tempo medio di circa 2,5 anni, era residente in un'area ad alta incidenza e prevalenza di MRC. La mortalità per tutte le cause, per cause cardiovascolari e per malattia renale risulta essere significativamente più elevata negli stadi più avanzati di MRC (3b, 4 e 5), rispetto ai soggetti con $GFR > 60$ m/min (stadio 2), anche dopo aggiustamento per età, sex, Hb, PA, obesità, dislipidemia e diabete.

L'HR per tutte le cause di morte (n 1840) è:

- 1,1 (1-1,2) allo stadio 3 vs. stadio 2
- 1,52 (1,3-1,8) allo stadio 3b vs. stadio 2
- 2,1 (1,7-2,6) allo stadio 4 vs. stadio 2
- 2,55 (1,8-3,6) allo stadio 5 vs. stadio 2

L'HR per cause cardiovascolari (n 328) è:

- 1,3 (1-1,7) allo stadio 3 vs. stadio 2
- 2,42 (1,7-3,4) allo stadio 3b vs. stadio 2
- 3,62 (2,3-5,8) allo stadio 4 vs. stadio 2
- 3,22 (1,3-8,3) allo stadio 5 vs. stadio 2

In uno studio di prognosi **Roderick PJ, et al (CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. Am J Kidney Dis 2009; 53:950-60)** si propongono di valutare l'associazione fra MRC e mortalità per tutte le cause e mortalità per malattie CV in una popolazione anziana del Regno Unito non ospedalizzata di età >75 anni. In 13177 soggetti, seguiti per un tempo mediano di 7,5 anni, la riduzione del eGFR è indipendentemente associata ad un progressivo aumento del rischio di morte CV e per tutte le cause, particolarmente nei primi due anni di follow-up, soprattutto nel sesso maschile e se $eGFR < 45$ ml/min/1,73m² SC. La presenza della dipstick proteinuria non aumenta il rischio di morte CV nei pazienti anziani.

Valutare se la CKD sia fattore di rischio per mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari

(CV) in soggetti ultra 80enni giapponesi non ospedalizzati è l'obiettivo dello studio di **Kagiyama S. (Chronic kidney disease increases cardiovascular mortality in 80-years-old subjects in Japan. Hypertens Res 31(11):2053-58;2008)**. In una coorte di 621 soggetti, seguiti per 4 anni, è emerso un eccesso di rischio di morte per cause cardiovascolari nelle donne con eGFR <60 ml/min/1,73m² SC (HR (HR 7,18; I.C. 95%: 1,62-31,8).

Cox HJ, et al. in uno studio di popolazione (**Mortality at low and high estimated glomerular filtration rate values: a "U" shaped curve. Nephron 2008;110:67-72**) su 33386 soggetti (18620 F; 14766 M) di età > 50 anni, mostrano eccessi di morte per cause cardiovascolari in soggetti con GFR <60 ml/min e per cause respiratorie e oncologiche in soggetti con GFR > 90 ml/min/1,73m² SC.

L'effetto della gravità della MRC sul rischio di morte e di eventi CVD viene valutato in donne italiane in età postmenopausale nello studio di **Perticone F, et al (Renal function predicts cardiovascular outcomes in southern Italian postmenopausal women. Eur J Cardiovase Prev Rehabil 2009;16:481-6)**. In 1550 donne del sud Italia in menopausa da circa 4,5 anni seguite per circa 6 anni, la presenza di MRC moderato minimizza l'impatto negativo della menopausa sugli eventi CV. La riduzione dell'eGFR risulta associata ad un aumentato rischio di morte e di eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla durata della menopausa, presenza di sindrome metabolica e tradizionali fattori di rischio CV. L'HR nelle donne con GFR < 60 ml/min /1,73m² SC (rispetto a GFR > 60 ml/min) risulta pari a:

- 1,56 (1,17-2,08) per eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto, stroke, rivascolarizzazione)
- 1,58 (1,21-2,06) per mortalità totale
- 1,62 (1,14-1,29) per eventi coronarici
- 1,4 (0,882-2,42) per stroke

Groop PH, et al (The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. Diabetes 2009;58,7:1651-58) hanno valutato invece l'incidenza ed i fattori predittivi di morte in una coorte di adulti finlandesi affetti da diabete tipo 1. In 4201 soggetti (**FinnDiane study**) nel corso di follow-up della durata mediana di 7 anni, la MRC (eGFR<60 ml/min/1.73m² SC + micro-macroalbuminuria) e la micro o macroalbuminuria risultano essere fattori predittivi indipendenti di morte. Anche i soggetti con eGFR > 120 ml/min/1.73m² SC e microalbuminuria hanno un'aumentata mortalità rispetto a quelli con funzione renale normale. L'eccesso di mortalità si osserva solo nei soggetti con MRC, mentre la mortalità nei soggetti senza MRC è identica a quella della popolazione generale: SMR (age-sex-adjusted standardized mortality ratio) totale è 3,6 (3,2-4); SMR nei diabetici non affetti da MRC è 0,8 (0,5-1,1)). La presenza di microalbuminuria, macroalbuminuria e ESRD è associato rispettivamente con SMR 2,8, 9,2 e 18,3 volte più alto.

In uno studio di coorte retrospettivo (**Ryan TP et al: Increased cardiovascular risk associated with reduced kidney function. Am J Nephrol 2009;29:620-25**) viene quantificato il rischio di morte per cause cardiovascolari (CV) in relazione alla severità della MRC. 17463 soggetti con MRC e misure seriate e ripetute di GFR sono osservati per un tempo medio di 2,5 anni. La riduzione del GFR risulta un fattore di rischio indipendente di mortalità CV ed aumenta con il peggioramento della MRC soprattutto per eGFR < 45 ml/min/1,73m² SC:

- HR corretto stadio 3a: 1,0 (IC 0,93-1,06)

- HR corretto stadio 3b: 1,77 (IC 1,65-1,89)
- HR corretto stadio 4:3,75 (IC 3,47-4,06)
- HR corretto stadio 5:3,83 (IC 3,4-4,33).

Ninomiya T, et al (Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009;20:1813-21) hanno utilizzato i dati dell'ADVANCED study per valutare l'associazione fra albuminuria ed eGFR con il rischio di eventi cardiovascolari (CV) ed eventi renali in 10640 soggetti affetti da diabete tipo II. La presenza di albuminuria ed eGFR<60ml/min/1,73m² SC risultano fattori di rischio indipendenti di eventi cardiovascolari e renali; il rischio varia nei diversi stadi di MRC e risulta più elevato nei soggetti con MRC stadio 3 e microalbuminuria. La sola presenza di micro-macroalbuminuria rappresenta un importante predittore di rischio indipendente anche in ambiti di eGFR normale; pertanto nei soggetti con MRC stadio 2 (eGFR 60-89 e UACR>30 mg/g) il rischio per tutti gli outcome è più elevato che per i soggetti allo stadio 3 ma normoalbuminurici. Sono stati osservati eventi cardiovascolari nell'8,8% dei pazienti ed eventi renali nell'1%. Per ogni incremento di 10 volte il valore basale di UACR è stato calcolato un HR aggiustato per CV di 2,2 (1,09-4,43) e di 2,48 (1,74-3,52) per ogni valore basale di eGFR. E' emerso che nei pazienti con UACR>300 mg/g ed eGFR<60 il rischio CV è 3,2 volte più alto e il rischio di eventi renali 22,2 volte più alto rispetto ai soggetti che non presentano nessuno dei due fattori di rischio.

Medesimi risultati sono stati ottenuti nello studio di **Brantsma AU, et al. (Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:3851-58)**, condotto su 8495 soggetti selezionati dallo studio PREVEND per valutare la morbilità e la mortalità cardiovascolare e la variazione nel tempo dell'eGFR, nel corso di un follow-up di 7,5 anni, in pazienti con MRC stadio 1, 2 e 3, utilizzando come controllo soggetti senza MRC. La presenza di albuminuria si conferma forte predittore di rischio CV e di progressione di MRC, indipendentemente dall'eGFR. Gli stadi 1 e 2 della MRC sono associati ad un incremento di rischio CV ed ad un più accelerato declino della funzione renale rispetto ai soggetti senza MRC. I pazienti allo stadio 3 sono stati distinti in base a valori di UAE > o < di 30 mg/g. Questo ha consentito una migliore definizione del rischio perché, nell'ambito di questo stadio, solo nei soggetti con UAE > 30 mg/g è apparso un incremento di rischio CV, che risulta sovrapponibile a quello dei pazienti allo stadio 1 e 2; anche il declino dell'eGFR è più marcato nei soggetti con UAE > 30 mg/g, rispetto a quelli allo stadio 3 con UAE<30. E' stata osservata un'incidenza di eventi cardiovascolari di 17,2 eventi/1000 persone-anno (p <0,001) nei pazienti allo stadio 1 della MRC, di 22,2 (p <0,001) in quelli allo stadio 2 e di 20,9 (p <0,001) in quelli allo stadio 3 vs 7,0 nei soggetti senza MRC. E' emersa una forte differenza nell'incidenza di eventi CV allo stadio 3 della MRC tra soggetti con UAE >30 mg/g (36,3 eventi/1000 persone-anno) e < 30mg/g (14). Sono stato riscontrati i seguenti HR (IC95%) aggiustati per età e sesso:

stadio 1	2,2 (1,5-3,3)	p<0,001
stadio 2	1,6 (1,3-2)	p<0.001
stadio 3	1,3 (1-1,7)	p ns
stadio3+UAE >30 mg/g	1,6 (1,1-2,3)	
stadio 3+UAE< 30mg/g	1 (0,7-1,4)	

E' stato registrato il seguente declino eGFR (ml/min/1,73m² SC):

stadio 1	-1,6 (-1,8;-1,3)	p 0,019
----------	------------------	---------

stadio 2	- 0,5 (-0,7; -0,4)	p < 0,001
stadio3+UAE >30	-0,3 (-0,07; -0)	
stadio 3+UAE < 30	0,2 (0 ; 0,5)	p 0,038

Eventi cardiovascolari

Kokubo Y, et al, in uno studio di coorte condotto su 5494 giapponesi (**Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease. The Suita study. Stroke 2009;40:2674-79**) valutano l'associazione fra diversi gradi di ipertensione arteriosa (IA) ed incidenza di malattia cardiovascolare -CVD- (stroke e infarto del miocardio). Nei soggetti di età fra 30 e 79 anni con e senza MRC ed anamnesi negativa per stroke e infarto del miocardio, la MRC risulta un fattore di rischio indipendente per CVD:

- HR corretto per eGFR 50-59 ml/min/1,73m² SC: 1,75 (1,22-2,5)
- HR corretto per eGFR <50 ml/min/1,73m² SC: 2,48 (1,56-3,94)

Si osserva inoltre un'interazione tra PA e CKD nel determinismo della malattia cardiovascolare.

Per eliminare il confondimento dell'età avanzata **McCullough PA, et al** nel loro studio (**Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. Am Heart 2008;156:277-83**) valutano il rischio di malattie cardiovascolari (CVD) in un sottogruppo di pazienti affetto da MRC che partecipava al KEEP-study condotto su 31417 soggetti giovani o di età media (45,1±11,2 anni). La MRC risulta essere un fattore di rischio indipendente di CVD prematura (OR 1,44, IC 95% 1,27-1,63), dimostrando che l'età avanzata non spiega interamente l'associazione fra MRC e CVD.

L'obiettivo dello studio di prognosi di **Bouchi R, et al** (**Is a reduced estimated glomerular filtration rate a risk factor for stroke in patients with type 2 diabetes? Hypertension Research 2009;32:381-386**) è quello di valutare se l'eGFR è un fattore predittivo indipendente di stroke in soggetti diabetici di tipo II. In 1300 soggetti giapponesi con anamnesi negativa di stroke, osservati per 3,71,4 anni, solo la presenza di macroalbuminuria (UACR > 300 mg/g) risulta essere indipendentemente associata al rischio di stroke. L'impatto del ridotto eGFR si manifesta solo nei pazienti con macroalbuminuria, quindi l'associazione fra ridotto eGFR e stroke è mediata dalla presenza di albuminuria.

Analizzando i dati di 2471 soggetti del Framingham heart study (23,2% con MRC di cui 22,8% allo stadio 3b), **Parik NI, et al** nel loro studio (**Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham heart study). Am J Cardiol 2008; 102:47-53**) osservano che i soggetti allo stadio 3b della MRC senza preesistente CVD hanno un rischio di CVD minore rispetto ai soggetti con preesistente CVD ma non affetti da MRC (HR 0,66 – IC 0,47-0,91 - p=0,01).

Comunque l'HR di CVD risulta essere:

- 1,51 (1,13–2,02) per soggetti con MRC allo stadio 3 e senza precedenti CVD
- 2,38 (1,48–3,83) per soggetti con MRC allo stadio 3 e con precedenti CVD

Emerge infine che la MRC e l'HDL-colesterolo hanno un effetto sinergico sul rischio CV (HR 1,68 – IC 1,33-2,12 - p<0,0001; p di interazione = 0,004).

Quello di **Ovbiagele B** (**Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier**

and occurrence of stroke. Arch Neurol. 2008;65(7):934-938) è uno studio trasversale che valuta la relazione fra MRC (definita dal livello di eGFR e presenza di proteinuria valutata come ACR) e stroke in una popolazione di età >55 anni con pregresso stroke, selezionata dalle survey USA del NHAMES dal 1999 al 2004. La MRC (eGFR <60 ml/min: OR 1,93; IC 95% 1,28-2,91) e la presenza di proteinuria (ACR: OR 1,51; IC 95% 1,02-2,24) risultano indipendentemente associati con il rischio di stroke in maniera analoga ad altri fattori classici di rischio cardiovascolare. Inoltre, gli individui allo stadio 3 della MRC (OR 2,09; IC 95% 1,38-3,16) hanno un rischio doppio di stroke rispetto a quelli allo stadio 1 e 2.

Ravera et al. studiando (Chronic kidney disease and cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetics: a primary care perspective. Nephrology Dialysis Transplantation (2009) 24:1528-33) una popolazione italiana di 7582 soggetti (età 69±11 aa; 53% sesso femminile; 43% obesi) ad alto rischio, affetti da diabete mellito II (DM) ed ipertensione arteriosa (IA) hanno riscontrato una elevata prevalenza di MRC (26% di cui 24% allo stadio 3, 1,7% allo stadio 4 e 0,3 % allo stadio 5) e concludono che la MRC risulta il più forte predittore di eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, stroke, angina; OR 1,88; 95% IC 1,603-2,251) e di ipertrofia ventricolare (OR 1,716; 95% IC 1,437-2,049) ed il rischio aumenta del 23% per ogni riduzione del GFR di 21 ml/min/1,73m² SC.

Fragilità

E' stato reperito un solo studio cross-sectional in cui gli autori mirano a verificare un'associazione tra fragilità e MRC (**Wilhelm-Leen ER, et al: Frailty and chronic kidney disease: the third national health and nutrition evaluation survey. Am J Med 2009;122:664-71**). Dall'indagine, per cui sono stati utilizzati i dati del NHANES III condotto su 10256 soggetti, è emersa una forte associazione soprattutto con eGFR <45ml/min/1,73m² SC; l'associazione risulta più debole, ma sempre presente, negli stadi 1 e 2. Il rischio di fragilità, aumenta di circa 2 volte nella MRC lieve e di 6 volte nella MRC moderata-severa. L'aggiustamento per possibili mediatori dell'effetto della MRC (ridotta massa muscolare, anemia, acidosi, stato infiammatorio, malattia CV, ..) non attenua in maniera significativa l'associazione fra fragilità e MRC.

Deficit cognitivo

Sono stati reperiti 4 studi sul **cognitive impairment** correlato alla malattia renale cronica. Quello di **Elias MF et al.(Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. Nephrology Dialysis Transplantation 24(8):2446-52, 2009 Aug.)** è uno studio in cui vengono esaminate specifiche abilità cognitive in una popolazione di 923 soggetti (7,3% afro-americani) di età > 40 anni non affetti da demenza e di livello educativo-culturale elevato, di cui 142 con MRC di grado moderato (GFR 49,7±10,7 ml/min). Le performance intellettive globali ed alcune funzioni cognitive specifiche (es. memoria visiva, capacità di organizzare e pianificare) risultano compromesse già a livelli di insufficienza renale moderata e peggiorano nelle fasi più avanzate della MRC. Il rischio di deficit cognitivo legato a MRC risulta superiore al rischio legato al diabete (OR nel gruppo della MRC = 2,27; IC 95%= 1,47-3,52, nei diabetici = 1,60; IC 95%= 1,02-2,51)).

Etgen T. (Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:3144-50) analizza i dati relativi a 3679 soggetti anziani che aderivano allo studio prospettico INVADE (Intervention Project on Cerebrovascular Disease and Dementia in the Community of Ebersberg – Germania) di cui 648 affetti da MRC moderata-severa (441 con eGFR 45-59 ml/min e 207 con eGFR <45, ma solo 40 con eGFR

<30 ml/min/1,73 m² SC), per valutare la relazione fra MRC e alterazioni cognitive nel tempo. La MRC non risulta significativamente associata al deficit cognitivo basale; tuttavia la presenza di MRC moderata-severa (eGFR <45 ml/min/1,73² SC) è indipendentemente associata al manifestarsi di nuovi casi di deficit cognitivo dopo 2 anni di follow-up (OR 2,14 – IC: 1,18-3,87 - p=0,01). Inoltre, i nuovi casi di MRC (eGFR < 60) che si sviluppano nel corso del follow-up risultano indipendentemente associati al manifestarsi di nuovi casi di deficit cognitivo se comparati ai soggetti con eGFR > 60 ml/min SC (OR 1,73; IC 95%: 1,26-2,43; p<0,001).

Kurella M, et al (Kidney function and cognitive impairment in US adults: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. Am J Kidney Dis 2008;52:227-34) nel loro studio trasversale su 23405 soggetti selezionati dal REGARDS study (età media 64,9±9,6; 41% afro-americani ed 11% con MRC definita come eGFR <60ml/min/1,73 m² SC) hanno l'obiettivo di valutare se esiste una associazione fra MRC e deficit cognitivo indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Si riscontra una aumentata prevalenza di deficit cognitivo globale nei pazienti affetti da MRC, indipendente da altri tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Il deficit cognitivo che appare precocemente nel corso della malattia renale e la sua prevalenza aumenta con il progresso della MRC (se eGFR<60 ml/min/1,73 m² SC aumento dell'11% per ogni riduzione ulteriore del eGFR di 10 ml/min/1,73 m² SC). Il rischio di deficit cognitivo aumenta anche in soggetti con eGFR>100ml/min/1,73 m² SC.

Khatri M et al (CKD associates with cognitive decline. J Am Soc Nephrol 20: 2427-32, 2009) in uno studio prospettico hanno valutato il declino cognitivo globale (TICS-m) nel tempo in una popolazione multietnica (NOMAS) di 2172 soggetti (59% ispanici-caraibici; 20 % neri) di età media di 71,5 anni affetta da MRC lieve e moderata e con anamnesi negativa di stroke. La MRC risulta essere un fattore di rischio indipendente di declino cognitivo; le alterazioni delle capacità cognitive iniziano precocemente nella MRC già allo stadio di IRC lieve (eGFR >60 <90 ml/min/1,73 m² SC) e sono più attenuate negli ispanici rispetto ai bianchi, ma la differenza non raggiunge la significatività statistica. Il declino cognitivo peggiora con il progredire della MRC.

Effetto della razza su tutte le cause di morte

Mehrotra R et al in uno studio di prognosi (**Racial differences in mortality among those with CKD. J Am Soc Nephrol 19;1403-10,2008**) valutano l'associazione dell'etnia/razza (bianchi, neri e messicani-americani) con la mortalità in pazienti affetti da MRC. I risultati di questo studio condotto su 14611 soggetti partecipanti al NHAMES III con follow-up medio di circa 8 anni, mostrano che gli individui di razza nera affetti da CKD pre-dialitica hanno un più elevato rischio di mortalità per malattie CV (2,5; [lc 95% 2,1-3,0]) e per tutte le cause (2,2; [lc 95% 1,9-2,5]). Il rischio che si modifica con l'età, risulta significativamente maggiore solo nei soggetti di età <65 anni (HR mortalità per tutte le cause: 1,78 (1,14-2,78); HR per cause CV: 2,11 (1-4-47)). Un andamento simile si riscontra nei Messicani-Americani ma il fenomeno non risulta statisticamente significativo, probabilmente per la bassa numerosità del campione e/o per una sottostima degli eventi in questo sottogruppo per il cosiddetto "effetto salmone". La significatività statistica si annulla se si aggiusta per fattori socio-economici ed accesso alle cure; a fronte del lungo follow-up, le valutazioni dell'eGFR, dei fattori di rischio CV e delle terapie viene fatta solo al "punto zero".

Effetto della razza su eventi cardiovascolari

E' stato reperito uno studio prospettico (**Nickolas et al. The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort. Findings from NOMAS. Stroke 2008; 39: 2876-2879**) con follow-up medio di circa 6,5 anni che si propone di investigare la relazione fra MRC, etnia-razza e outcome vascolari in una popolazione multi-etnica newyorkese (NOMAS) di 3014 soggetti di età > 40 anni (età media 69 anni) di cui Ispanici-caraibici: 52%; neri 25%; bianchi 21 %. La CKD (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m² SC) risulta un fattore di rischio indipendente per stroke (HR: tutti 1,43 (1,02-2,02), bianchi 1,08 (0,5-2,34), ispanici 0,93 (0,54-1,6), neri 2,65 (1,47-4,77) ed eventi vascolari (IMA, morte per cause vascolari soprattutto nei soggetti di razza nera) (HR: tutti 1,2 (0,97-1,5), bianchi 1,12 (0,73-1,72), ispanici 0,93 (0,65-1,33), neri 1,59 (1,1-2,92).

In un recente RCT (**Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. IDEAL Study. A randomized, controlled trial of early vs. late initiation of dialysis. N Engl J Med 2010; 363: 609-19**), sono emersi interessanti risultati. I principali sono due: 1) I sintomi uremici cominciano ben prima che il filtrato si riduca a livelli inferiori di 6 mL/min/1,73 m² SC, e questo fenomeno impone un'anticipazione della dialisi a livelli di filtrato più alti nella maggioranza dei pazienti; 2) ritardare l'inizio della dialisi fino alla comparsa di sintomi uremici è un approccio ragionevolmente sicuro se si istituisce una buona sorveglianza clinica. L'inizio del trattamento va considerato quando il filtrato è <15 mL/min/1,73 m² SC in presenza di sintomi uremici, impossibilità di controllare il bilancio idrosalino o l'ipertensione o in presenza di un deterioramento dello stato nutrizionale.

Questo studio è stato recentemente commentato in un position statement dell'ERA-EDTA (**Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, Van Biesen W, Vanholder R, Zoccali C. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrol Dial Transplant. 2011 May 5. [Epub ahead of print]**) che raccomanda di considerare l'inizio della dialisi quando il filtrato è <15 mL/min/1,73 m² SC in presenza di sintomi uremici, impossibilità di controllare il bilancio idrosalino o l'ipertensione o in presenza di un deterioramento dello stato nutrizionale e che afferma che in assenza di sintomi l'inizio può esser ritardato fino a un eGFR di 6 ml/min/1.73 m² SC.

Conclusioni

- Sia la mortalità generale, che quella per cause cardiovascolari, risultano associate a MRC. L'eccesso di rischio si manifesta soprattutto nello stadio 3 e in particolare nello stadio 3b. La proteinuria, espressa come albuminuria (ACR), è un fattore di rischio indipendente per la mortalità generale. Le evidenze acquisite dal NICE a sostegno delle raccomandazioni formulate, sono, quindi, sostanzialmente confermate.
- Anche gli eventi cardiovascolari risultano associati a MRC, soprattutto a partire dallo stadio 3. La proteinuria sembra essere fattore di rischio indipendente per stroke. Le evidenze acquisite dal NICE a sostegno delle raccomandazioni formulate sono sostanzialmente confermate.
- L'unico studio reperito conferma l'associazione tra fragilità e MRC soprattutto a partire da livelli di GFR < 45 ml/min/1,73 m² SC. Le evidenze a sostegno delle raccomandazioni formulate dal NICE

non sono, quindi, sostanzialmente mutate.

- Il declino cognitivo risulta significativamente associato a MRC, indipendentemente dall'età e da altri fattori potenziali confondenti. I risultati emersi dagli studi selezionati, non modificano sostanzialmente quanto già acquisito dal NICE.

- L'unico studio valutato non dimostra una sostanziale e significativa associazione tra etnia e mortalità, tra i pazienti con MRC. Le associazioni identificate per la razza nera sono mediate da fattori confondenti relativi allo status sociale. Le conclusioni sono coerenti con quanto riportato dal NICE.

- Differenze di rischio per eventi cardiovascolari attribuibili all'etnia, non sono documentabili a causa delle carenze metodologiche degli studi.

Raccomandazioni

- ♣ Utilizzare il suffisso “(p)” per denotare la presenza di proteinuria nella stadiazione della MRC.
- ♣ Ai fini della classificazione dei vari stadi di malattia, definire la proteinuria come rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) ≥ 265 mg/g o PCR ≥ 442 mg/g (approssimativamente equivalente ad una escrezione urinaria di proteine $\geq 0,5$ g/24 h). Specificare i rapporti ACR e PCR anche in mg/g (10 mg/g)
- ♣ Lo stadio 3 della MRC dovrebbe essere suddiviso in due sottocategorie, definite da:
 - GFR 45-59 ml/min/1,73 m² SC (stadio 3A) e
 - GFR 30-44 ml/min/1,73 m² SC (stadio 3B)
- ♣ Ritardare l'inizio della dialisi fino alla comparsa di sintomi uremici è un approccio ragionevolmente sicuro se si istituisce una buona sorveglianza clinica. L'inizio del trattamento va considerato quando il filtrato è < 15 mL/min SC in presenza di sintomi uremici, impossibilità di controllare il bilancio idrosalino o l'ipertensione o in presenza di un deterioramento dello stato nutrizionale.

In assenza di sintomi l'inizio della dialisi può essere ritardato fino a 6 mL/min/1,73 m² SC.

QUESITO 7

Quali soggetti dovrebbero essere valutati per la presenza di MRC?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 632
Studi selezionati 21
Studi valutati 5

In uno studio trasversale (Collins AJ et al. Who should be targeted for CKD screening ? Impact

of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. Am J Kidney Dis. 2009 Mar;53(3 Suppl 3):S71-7) sono analizzate le associazioni di diabete, età e ipertensione, con la presenza di MRC (ACR>30 mg/g, eGFR<60 ml/min/1,73 m² SC).

I 15332 soggetti analizzati provengono dallo studio **NHANES** e si riferiscono ai dati del periodo 1999-2004, oggetto di altre pubblicazioni prese in esame dal documento del NICE. Emergono associazioni tra MRC ed età avanzata, diabete e ipertensione, seppure all'interno di una valutazione trasversale, mancante quindi di uno sviluppo longitudinale.

Con uno stesso disegno di studio, **Nomura I. et al. (Association between body mass index and chronic kidney disease: a population-based, cross-sectional study of a Japanese community. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(1):315-20)** evidenziano associazioni tra MRC (definita come eGFR < 60 ml/min/1,73 m² SC, oppure proteinuria identificata con dipstick) e BMI ed età, in 1978 soggetti di età media di 61 anni.

In una popolazione, infine, di 1841 diabetici tipo II, provenienti dal database **DEMAND**, di età media pari a 63 anni circa, (**Rossi MC et al. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. Nephrol Dial Transplant. 2008 Apr;23(4):1278-84)** il danno renale dimostrato attraverso la microalbuminuria, risulta associato a:

- HbA1c 7–8%, rispetto a 7%: OR = 1,48 - 95% CI 1,02–2,17
- HbA1c >8%, rispetto a 7%: OR = 2,20 - 95% CI 1,49–3,23
- terapia ipoglicemizzante orale: OR = 2,17 - 95% CI 1,12–4,19
- terapia orale + insulina: OR = 2,78 - 95% CI 1,27–6,06
- insulina: OR = 3,12 - 95% CI 1,45–6,69
- genere maschile: OR = 1,49 - 95% CI 1,09–2,08
- età avanzata: OR = 1,03 - 95% CI 1,01–1,05 per anno
- ipertensione arteriosa sistolica: OR = 1,06 - 95% CI 1,02–1,11 per ogni 5 mmHg
- circonferenza della vita: OR = 1,07 - 95% CI 1,01–1,13 per ogni 5 cm
- fumo attivo: OR = 1,71 - 95% CI 1,12–2,64
- retinopatia: OR = 1,57 - 95% CI 1,10–2,24
- colesterolo HDL 50–60 mg/dl: OR = 1,47 - 95% CI 0,94–2,31
- colesterolo HDL <50 mg/dl: OR = 1,67 - 95% CI 1,00–2,81).

Due studi prospettici hanno indagato diversi fattori di rischio per MRC. Il primo è basato su 8093 maschi arruolati per un altro studio e seguiti per 14 anni per verificare il ruolo dell'ipertensione nel determinismo della MRC definita come eGFR < 60 ml/min/1,73 m² SC.

In uno dei due studi **Schaeffner ES et al. (Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. Nephrol Dial Transplant. 2008 Apr;23(4):1246-51)** l'odds di MRC in soggetti con SBP ≥140 mmHg è risultato pari a 1,69 (1,33–2,13). Valori di DBP (≥95 mmHg) espongono invece a un odds di 1,70 (0,85–3,38). Il lavoro ha il limite di non indagare l'evoluzione della MRC, ma soltanto la sua insorgenza.

Cotter J et al. (Risk factors for development of microalbuminuria in diabetic and nondiabetic normoalbuminuric hypertensives with high or very high cardiovascular risk - a twelve-month

follow-up study. Nephron Clin Pract. 2009;113(1):c8-15), invece, definiscono la MRC come microalbuminuria (UAE>30 mg/g) in pazienti ipertesi normoalbuminurici con rischio cardiovascolare alto o molto-alto. Si tratta di 173 soggetti seguiti per 12 mesi per i quali si dimostra un ruolo di BP, colesterolemia ed albuminemia nel predire l'insorgenza di MRC.

Conclusioni

Sono sostanzialmente confermati i fattori di rischio che identificano altrettanti sottogruppi per i quali è ipotizzabile un controllo periodico della funzionalità renale.

Anche i fattori non riconosciuti come significativi dal NICE (età, sesso, etnia e obesità isolata), emergono quali deboli predittori di MRC e quindi non sono in grado di ribaltare le conclusioni del documento originario.

Raccomandazioni

- ♣ Monitorare il tasso di filtrato glomerulare (GFR) in soggetti trattati con farmaci nefrotossici, come gli inibitori della calcineurina e litio. Controllare il GFR almeno una volta all'anno in soggetti trattati con antinfiammatori non steroidei (NSAID) a lungo termine.

- ♣ Offrire la possibilità di sottoporsi ai test per MRC ai soggetti che abbiano almeno uno dei seguenti fattori di rischio:
 - diabete
 - ipertensione
 - malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica, insufficienza cardiaca cronica, vasculite periferica e vasculite cerebrale)
 - anomalie anatomiche dei reni o delle vie urinarie, calcoli renali o ipertrofia prostatica
 - malattie multisistemiche con potenziale coinvolgimento dei reni, es. lupus eritematoso sistemico (SLE)
 - storia familiare di MRC stadio 5 o malattia renale ereditaria
 - individuazione occasionale di ematuria o proteinuria.

- ♣ In assenza dei menzionati fattori di rischio, non utilizzare età, sesso, o etnia come indicatori di rischio per consigliare ai pazienti di sottoporsi ai test per MRC. In assenza di sindrome metabolica, diabete o ipertensione, non utilizzare l'obesità come indicatore di rischio per consigliare ai pazienti di sottoporsi ai test per MRC.

QUESITO 8

Quando la velocità di riduzione del filtrato glomerulare può essere considerata clinicamente significativa nei soggetti affetti da MRC?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline

Studi inclusi: tutti i tipi di studio

Studi reperiti 879

Studi selezionati 12

Studi valutati 10

Conway B. et al. (**Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease, Conway B, Nephrology Dialysis Transplantation, 2009**) studiano retrospettivamente 396 soggetti allo stadio 4 di MRC, per 3,7 anni, verificandone il decesso o l'avvio a dialisi (RRT), in rapporto ad alcuni caratteristici fattori di rischio.

I determinanti dell'avvio alla dialisi sono:

- proteinuria basale (HR 6,26, da 2,74 a 14,23, per proteinuria > 3 gr/24h vs. 0,3 gr/24h),
- declino precoce del GFR (HR 3,86, da 2,34 a 6,38, per declino \geq 4 ml/min/year vs. <4 ml/min/year),
- basso livello di emoglobina (HR 3,16, da 1,64 a 6,08, per emoglobina < 10 vs. 12 gr/dl),
- basso eGFR basale (HR 2,92, da 1,61 a 5,30, per 15-19 vs. 25-29 ml/min/1,73 m² SC di GFR).

La mediana annuale del tasso di declino del GFR risulta inversamente proporzionale all'età (-2,25 se < 65 anni; -1,38 se 65-74 anni; -0,86 se >74 anni).

Il ruolo della proteinuria nel determinismo della progressione del danno renale è confermato anche da una sottoanalisi di Menon V. et al. (**Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. Kidney international, 2008; 73(11):1310-5**) sebbene rivolta ad un gruppo molto selezionato di 1666 soggetti.

Anche in una popolazione giapponese di 120727 soggetti partecipanti ad un programma di prevenzione e seguiti per 10 anni, (**Imai E, Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res, 2008; 31:433-41**) risulta confermato il ruolo della proteinuria nel determinismo del declino della funzione renale (rischio doppio di progressione nei soggetti con proteinuria, in tutte le età e in entrambi i sessi) e la correlazione inversa con l'età (progressione più precoce in soggetti più giovani).

Complessivamente in questa popolazione, caratterizzata da valori di GFR basali in gran parte nella norma (più del 75% dei partecipanti con valori di GFR > 60 ml/min/1,73 m² SC), il tasso di declino del GFR risulta più basso (0.36 ml/min/year).

Stessi risultati sono ottenuti da Meguro S. et al. (**Increased risk of renal deterioration associated with low e-GFR in type 2 diabetes mellitus only in albuminuric subjects. Internal Medicine. 48(9):657-63, 2009**) in 1303 soggetti diabetici seguiti per 3 anni, laddove si evidenzia il ruolo primario della macroalbuminuria e il rischio additivo dell'albuminuria e del GFR basale nel determinismo della progressione a eGFR < 30 ml/min/1,73 m² SC.

Jia W. et al. (Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS) Nephrology Dialysis Transplantation. 24(12):3724-31, 2009

Dec.) seguono, invece, una popolazione cinese di 3714 soggetti per 5 anni ottenendo risultati inconclusivi (l'ipertensione emerge come unico determinante del declino della funzione renale), forse anche a causa delle imprecise modalità di analisi (non sono prese in considerazione le interazioni tra comorbidità tipo diabete, cardiopatia e ipertensione).

Kovesdy CP. Et al. (Outcomes associated with race in males with nondialysis-dependent chronic kidney disease. Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN. 4(5):973-8, 2009 May) evidenziano in 1243 pazienti, con GFR medio pari a 37 ml/min/1,73 m² SC, seguiti per circa 3 anni, una evoluzione in ESRD non dissimile in funzione della razza.

Kukla A. et al. (CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 23(2):693-700, 2008 Feb.), in uno studio retrospettivo su 601 pazienti allo stadio 3 della MRC, mostrano, dopo 4 anni di follow-up, un ruolo del diabete nel determinismo del peggioramento della funzione renale.

Russo D. et al (Chronic renal insufficiency in the office of nephrology: Evaluation of a disease progression]. L'insufficienza renale cronica nell'ambulatorio di nefrologia: Valutazione della progressione. Trends in Medicine, (July 2008) Volume 8, Number 3, pp. 185-188), invece, non riescono a dimostrare, forse per questioni di potenza, nessun ruolo per ciascuno dei fattori di rischio indagati, in una popolazione di 156 soggetti con GFR medio pari 40 ml/min/1,73 m² SC, seguiti per 2,4 anni.

Weiner DE. Et al. (CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study. BMC Nephrology. 10:26, 2009), infine, mostrano il nesso tra GFR < 60 ml/min/1,73 m² SC persistente (confermato con due misurazioni a distanza di 35 mesi una dall'altra) e il rischio di eventi cardiovascolari, seguendo 18066 pazienti per 3 anni.

La Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium meta-analysis (**CKD-Epi Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis Lancet 35:2073-2081, 2010**), ha mostrato che un Filtrato Glomerulare <60 ml/min/1,73 m² SC e un ACR ≥9.7 mg/g creatinina predicono in maniera indipendente il rischio di morte nella popolazione generale e che la stima combinata dei due indicatori produce un guadagno di informazione prognostica.

Conclusioni

Sono in definitiva confermabili le raccomandazioni prodotte dal NICE, relativamente alla necessità di ottenere più stime di GFR nel tempo, per monitorare la funzione renale e relativamente alla significatività clinica di riduzioni > 5 ml/min 1,73 m² SC in 1 anno, oppure > 10 ml/min 1,73m² SC in 5 anni di GFR.

Anche la raccomandazione di valutare l'importanza clinica del declino della funzione renale, tenendo in considerazione la velocità di declino in rapporto all'età e alla speranza di vita, è condivisibile.

Emerge l'importanza della proteinuria nella predittività del declino della funzione renale. Tale evidenza era già presente negli studi presi in considerazione dal NICE, anche se non è stata tradotta in raccomandazione.

Raccomandazioni

- ♣ Per identificare la progressione della MRC:
 - disporre di un minimo di tre eGFR in un periodo non inferiore a 90 giorni;
 - in soggetti in cui è stata appena individuata una riduzione di eGFR, ripeterne la determinazione entro due settimane, per escludere cause di deterioramento acuto di GFR, es. danno renale acuto o inizio della terapia ACEI/ARB;
 - definire la progressione come riduzione dell'eGFR >5 ml/min/1,73 m² SC in un anno, o >10 ml/min/1,73 m² SC in 5 anni;
 - concentrarsi particolarmente sui soggetti in cui una riduzione dell'eGFR che progredisce alla velocità osservata potrebbe determinare la necessità di ricorrere alla terapia renale sostitutiva nell'arco della vita del paziente, estrapolando la velocità attuale di riduzione.
- ♣ Per una maggiore accuratezza prognostica, la valutazione del eGFR dovrebbe essere integrata dalla valutazione del rapporto Albuminuria/Creatininuria o Proteinuria/Creatininuria.

QUESITO 9

Quali fattori possono essere associati ad incremento della progressione di velocità della MRC?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT

Studi reperiti 439
Studi selezionati 14
Studi valutati 15

Etnia

In una coorte di soggetti (85% bianchi 15,5% di razza nera) con follow-up di circa 4 anni **Choi AI, et al. (White/black racial differences in risk of end-stage renal disease and death. Am J Med 122: 672-8; 2009)** dimostrano che gli individui di razza nera risultano avere un rischio più elevato di ESRD e di morte a tutti i livelli di eGFR rispetto ai bianchi. Con eGFR 45-59 ml/min/1,73m² SC (MRC stadio 3a) i soggetti di razza nera hanno un rischio di insufficienza renale terminale (dialisi e trapianto) 3 volte superiore ai bianchi (HR 3,08); a questo stadio di MRC si riscontra anche la massima associazione fra mortalità e razza nera (HR 1,32; IC. 95% 1,27-1,36).

Anche la rapidità di progressione della MRC valutata su un sottogruppo con eGFR <60 ml/min/1,73m² SC risulta superiore nella razza nera rispetto ai bianchi per tutti i livelli di eGFR considerati.

Derose SF, et al. (Incidence of end-stage renal disease (ESRD) and death among insured African Americans with chronic kidney disease. Kidney International 76:629-37,2009) seguono per 1,5 anni circa 182959 persone con MRC stadio 3 e 4, riportando rischi di morte e ESRD, sempre superiori nei neri rispetto ai non-neri (HR corretto per ESRD:1,83 (1,71-1,96); HR, corretto per morte, prima di ESRD: 1,15 (1,11-1,19)). Interessante notare che i soggetti di razza nera mostrano un vantaggio di sopravvivenza negli stadi più avanzati di MRC.

Lo stesso vantaggio si osserva nello studio di **Newsome BB, et al. (Racial difference in the competing risks of mortality and ESRD after acute myocardial infarction. Am J Kidney Dis 52:251-61,2008)**, laddove 127736 pazienti di età >65 anni, ricoverati per infarto del miocardio sono seguiti per 10 anni. Il rischio di morte prima dell'ESRD, è più elevato per gli afro-americani, all'interno della fascia di eGFR >60 ml/min (HR 1,07; IC 95% 1,04-1,11) e inferiore nella fascia di eGFR <30 ml/min (HR 0,84; IC 95% 0,76-0,92). Il rischio di progressione verso l'ESRD è più elevato per gli afro-americani (HR 1,9; IC 95% 1,78-2,03).

In un successivo lavoro di **Newsome BB et al. (Exploration of anemia as a progression factor in African Americans with cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant 24:3404-11;2009)**, emerge un ruolo dell'anemia nel determinismo della progressione verso l'ESRD, indipendente dalla razza, in una popolazione di soggetti infartuati seguiti per 10 anni.

Il rischio di progressione, nel sottogruppo di soggetti con e GFR <15 ml/min/1,73 m² SC, è 7 volte maggiore in caso di ematocrito < 28%, rispetto al caso di ematocrito ≥42%.

Il ruolo dell'anemia emerge anche in una coorte di 177570 soggetti con assicurazione sanitaria del nord della California che fra il 1964 ed il 1973 si sono sottoposti volontariamente a check-up clinici (**Hsu C et al. Risk factors for end-stage renal disease. Arch Intern Med 169(4):342-50,2009**). Con un follow up di 25 anni si confermano i classici fattori di rischio per ESRD o morte (proteinuria, diabete, ipertensione, razza afro-americana) e emergono nuovi fattori di rischio (anemia HR 1,33; obesità HR 1,65-4,39 a seconda del grado di obesità).

Anche il lavoro di **Levin A et al. (Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referral cohort. Am J kidney Dis 52:661-71, 2008)**, infine, condotto su 4231 pazienti (> 25% di asiatici) allo stadio 4 della MRC per 31 mesi, dimostra il ruolo di predittori di ESRD, rapido declino del eGFR e morte, per una serie di fattori tra cui anemia, iperfosforemia e iperparatiroidismo.

Danni acuti renali

In uno studio su 233803 pazienti seguiti per 2 anni dopo la dimissione ospedaliera (**Ishani A et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. J Am Soc Nephrol 20:223-8,2009**) si registra un maggior rischio di progressione verso l'ESRD in soggetti con episodi di insufficienza renale acuta (IRA), rispetto a quelli senza IRA (HR 6,74; IC 95% 5,9-7,7). Considerando la preesistente condizione di MRC gli HR risultano:

- in pz con IRA e MRC: 41,19 (34,58-49,08)
- in pz con sola IRA: 13 (10,57-15,99)
- in pz con solo MRC: 8,43 (7,39-9,61)
- pz senza IRA nè MRC: = reference

Stato socio economico

L'associazione tra stato socio economico e progressione verso l'ESRD è studiata da **Ward MM. (Socioeconomic status and the incidence of ESRD. Am J Kidney Dis 51:563-72,2008)** in 747556 adulti USA affetti da tre diverse forme di MRC (diabetica, lupica e ADPKD). Il rischio di ESRD è più elevato nei soggetti di basso stato socio economico, soprattutto nelle donne e meno nei soggetti di razza nera. I rischi sono diversi anche a seconda del tipo di MRC (Diabete: 2,84; Nefrite lupica: 1,63; ADPKD: 1,27).

Abitudine al fumo

Nel corso di un follow-up di 5 anni (**Phisitkul K et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. Am J Med Sci 335(4): 284-91, 2008**) 91 diabetici con microalbuminuria, vanno incontro a macroalbuminuria e declino dell'eGFR, soprattutto se fumatori.

Obesità

Othman M et al. (Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. Nephron Clin Pract 11:16-23,2009), in uno studio retrospettivo, basato su 125 pazienti con MRC non diabetica stadio 3, dimostrano una lieve e inconclusiva associazione tra obesità e declino dell'eGFR.

Lo stesso risultato è osservato in una coorte del Framingham Offspring (**Foster MC et al. Overweight, obesity and development of stage 3 CKD: the Framingham Heart study. Am J kidney Dis 52(1):39-48,2008**), che include 2676 soggetti senza MRC, seguiti per 18,5 anni.

L'associazione tra sviluppo di CKD e obesità non è dimostrata dopo aggiustamento per i noti fattori di rischio cardiovascolare.

Anche il lavoro di **de Boer I et al. (Obesity and change an estimate GFR among older adults. Am J Kidney Dis 54:1043-51,2009)** dimostra che l'associazione tra obesità e progressione della MRC in una coorte di 4295 soggetti >65 anni partecipanti al community-based Cardiovascular Health Study (20% dei soggetti con GFR <60 ml/min/1,73 m² SC), si attenua dopo aggiustamento per altri fattori di rischio (diabete, ipertensione, stato infiammatorio). Anche gli OR per rapido declino della funzione renale risultano ai limiti della significatività statistica, qualunque sia l'indice di obesità utilizzato (BMI, massa grassa, circonferenza addominale).

Munkhaugen J et al. (Prehypertension, obesity and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT study in Norway. Am J kidney Dis 54:638-46,2009), infine, indagano l'associazione tra obesità e ESRD o mortalità causa specifica in 74986 soggetti afferenti all'Health Study in Nord-Trendelag .

La pressione arteriosa e l'obesità risultano fattori di rischio indipendenti di ESRD o mortalità causa specifica:

- HR per PA sistolica 140 mmHg: 1,4 (1,1-1,7);
- HR per PA sistolica 200 mmHg 3,1 (2,3-4,2);
- HR per BMI 30 g/m²: 1,3 (1,1-1,5);
- HR per BMI 40 g/m²: 2.5 (1,8-3,5)

Emerge altresì una interazione tra ipertensione (e pre-ipertensione) e obesità, tale per cui la pre ipertensione aumenta il rischio di ESRD o morte, se il BMI è aumentato (HR pre-ipertensione e BMI > 35 kg/m² = 5,94; IC 95% 1,94-18,2)

Elsayed EF et al. (Waist-to-Hip Ratio, Body Mass Index, and Subsequent Kidney Disease and Death Am J Kidney Dis 52:29-38.2009) in analisi combinate delle coorti del Cardiovascular Health Study (CHS) e dell'Atherosclerosis In the Community (ARIC) study hanno trovato che la circonferenza della vita (waist to hip ratio) è un forte predittore del rischio di evoluzione verso la fase più avanzata dell'insufficienza renale e del rischio di morte.

Postorino M et al. (Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53:1265-1272) hanno osservato che la circonferenza della vita è risultato un predittore diretto di morte ed eventi cardiovascolari nei pazienti allo stadio 5 di malattia.

Conclusioni

Sono, in sostanza confermate le raccomandazioni formulate dal NICE relativamente al ruolo dell'ipertensione, delle malattie cardiovascolari, della razza nera o asiatica, del fumo, della proteinuria e del diabete, nel determinismo del declino della funzione renale. Il ruolo dell'obesità appare molto probabile ma per la definizione del problema in termini causali mancano studi specifici di intervento in questa popolazione. Non emergono prove a sostegno del ruolo delle ostruzioni delle vie urinarie, né prove a sostegno del ruolo del consumo cronico di farmaci anti infiammatori non steroidei.

Emergono indicazioni alla cautela relativamente all'insufficienza renale acuta, quale determinante della progressione del danno renale.

Raccomandazioni

♣ Collaborare con i pazienti a rischio di progressione di MRC per ottimizzare il loro stato di salute.

I fattori modificabili di rischio di progressione sono:

- proteinuria
- ipertensione
- diabete
- fumo
- uso cronico di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), farmaci antineoplastici, anti-angiogenetici, antivirali e nefrotossici in genere
- ostruzione del tratto urinario inferiore.

I fattori non modificabili di rischio di progressione sono:

- etnia nera o asiatica
- malattie cardiovascolari

♣ In pazienti con MRC l'uso cronico di FANS, farmaci antineoplastici, anti-angiogenetici, antivirali e nefrotossici in genere può essere associato a progressione di malattia e l'uso intenso ad una sensibile riduzione reversibile del GFR. Prestare attenzione quando si prescrivono FANS, farmaci anti-neoplastici, anti-angiogenetici, antivirali e nefrotossici in genere, per lunghi periodi di tempo a pazienti con MRC. Monitorare gli effetti sul GFR, in particolare in pazienti con un basso GFR basale e/o in presenza di altri fattori di rischio di progressione.

QUESITO 10

Quali sono i criteri per l'invio del paziente alle cure dello specialista?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Il GdL, constatata l'assenza di evidenze sull'argomento, ha concordato di formulare le raccomandazioni basandosi su altre linee guida esistenti per quanto riguarda la tipologia di paziente da deferire allo specialista e sul proprio punto di vista professionale per quanto riguarda gli scopi e i benefici del riferimento.

Il GdL è stato concorde nel sostenere che i principi guida per il deferimento allo specialista debbano essere:

- ♣ identificazione precoce dei soggetti che hanno alte probabilità di dover essere sottoposti a terapia renale sostitutiva;
- ♣ necessità di un contributo addizionale alla gestione della MRC (es. ipertensione non controllata);
- ♣ necessità di un consulto con lo specialista in merito a cause rare o genetiche di MRC;
- ♣ necessità di accesso a indagini specialistiche (es. angiografia con risonanza magnetica)

Il GdL ha concordato di basare i criteri del deferimento allo specialista sulla base delle evidenze reperite in merito a livello di eGFR, proteinuria, fattori di rischio della MRC e progressione della malattia.

Il GdL ha concordato che i soggetti con una riduzione rapida del GFR e quelli con MRC allo stadio 4 e 5 (con o senza diabete) devono essere deferiti alle cure dello specialista, così come coloro che hanno livelli alti di proteinuria, a meno che questo innalzamento non sia già stato attribuito al diabete e quindi sia stato adeguatamente trattato.

Il GdL raccomanda di deferire inizialmente ad un urologo i pazienti con sintomi alle basse vie urinarie che richiedano una visita specialistica.

Raccomandazioni

- ♣ Dovrebbero essere normalmente deferiti alle cure dello specialista i pazienti con MRC che appartengono alle seguenti categorie:
 - stadi 3b, 4 e 5 della MRC (con e senza diabete);
 - proteinuria (ACR ≥ 30 mg/nmol, approssimativamente equivalente a PCR ≥ 50 mg/nmol, o escrezione urinaria di proteine $\geq 0,5$ g/24 ore) o ematuria, a meno che la proteinuria non sia già stata attribuita al diabete e quindi sia stata adeguatamente trattata;
 - riduzione rapida di eGFR (>5 ml/min $1,73$ m² SC in un anno, o >10 ml/min $1,73$ m² SC in 5 anni);
 - ipertensione che rimane scarsamente controllata nonostante l'uso di almeno 4 anti-ipertensivi, tra cui un diuretico, somministrati a dosi terapeutiche (v. NICE clinical guideline 34, "Hypertension: management of hypertension in adult in primary care");
 - soggetti che abbiano, o si sospetta abbiano, cause genetiche di MRC;

- soggetti con sospetta stenosi dell'arteria renale;
- ♣ Al momento della pianificazione del deferimento allo specialista, è necessario prendere in considerazione le comorbidità del paziente e i suoi desideri.
- ♣ I soggetti con MRC e ostruzione urinaria dovrebbero essere deferiti ai servizi urologici, a meno che non sia necessario un intervento medico di urgenza (es. trattamento dell'iperkaliemia, uremia grave, acidosi o sovraccarico di liquidi).

QUESITO 11

Nei pazienti con MRC il miglioramento degli stili di vita può rallentare la progressione della malattia?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Esercizio fisico

Variazione del GFR

In un RCT (**Eidemak I, Haaber AB, Feldt RB et al. Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Nephron*. 1997; 75(1):36–40**) sono stati randomizzati pazienti con MRC non diabetica in due gruppi: in un gruppo sono stati inclusi i pazienti che svolgevano attività fisica, e nel gruppo di controllo i pazienti che conducevano per lo più vita sedentaria. Il GFR mediano è diminuito in entrambi i gruppi senza differenze significative.

In un altro RCT (**Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 135(11):965–976**) pazienti con MRC sottoposti a dieta ipoproteica e ad allenamento di resistenza sono stati confrontati con altri sottoposti a dieta a basso contenuto proteico e finto allenamento. Dai risultati emerge un aumento del GFR nel gruppo dell'allenamento di resistenza e una riduzione in quello del finto allenamento.

Esercizio fisico

Variazione del potassio totale corporeo

Nel RCT di **Castaneda et al.** il potassio totale corporeo è aumentato nel gruppo dell'allenamento di resistenza ed è diminuito in quello del finto allenamento ($p=0,014$).

Esercizio fisico

Eventi avversi

Nello stesso RCT è stato osservato che 3/15 pazienti del gruppo dell'esercizio fisico e 2/5 del gruppo di controllo hanno iniziato la dialisi. Nel gruppo di controllo un paziente è deceduto e un altro si è ritirato dopo 10 mesi per motivi personali. Non sono stati riscontrati eventi avversi, né infortuni nei due gruppi.

Perdita di peso

Variazione della creatinina clearance (CrCl)

Lo studio di **Morales et al. (Morales E, Valero MA, Leon M et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; 41(2):319–327**) ha confrontato una dieta a ipocalorica (riduzione di 500 kcal, consistente in 25-30% di grassi, 55-65% di carboidrati e proteine aggiustate a 1,0-1,2 g/kg/die) con la dieta abituale in 20 soggetti obesi nefropatici, diabetici e non diabetici. I risultati del RCT non rilevano differenze significative di CrCl tra i due gruppi dopo un follow-up di 5 mesi, ma è stata osservata una riduzione significativa di CrCl nel gruppo di controllo.

In uno studio prima e dopo (**Saiki A, Nagayama D, Ohhira M et al. Effect of weight loss using**

formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *International Journal of Obesity*. 2005; 29(9):1115–1120), condotto su 22 pazienti obesi, ospedalizzati, con nefropatia diabetica, non sono state osservate variazioni significative di CrCl dopo 4 settimane di dieta ipocalorica (740 o 970 kcal/giorno o 11-19 kcal/kg).

Un altro studio prima e dopo (**Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N et al. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *International Journal of Obesity*. 1989; 13(2):203–211**) ha invece mostrato differenti risultati. Dopo 12 mesi di dieta ipocalorica (1410 kcal/giorno consistenti in 170g di carboidrati, 58g di proteine e 49g di grassi) la CrCl è significativamente aumentata in 24 pazienti obesi con nefropatia diabetica.

Perdita di peso

Variazione dei livelli di creatinina nel sangue

Nel RCT di **Morales et al.** i valori di creatinina non hanno subito variazioni significative nei pazienti sottoposti a dieta ipocalorica, mentre sono aumentati significativamente nel gruppo della dieta abituale.

I due studi prima e dopo (**Saiki et al., Solerte et al.**) mostrano una riduzione significativa di creatinina nei pazienti che avevano osservato una dieta ipocalorica.

Perdita di peso

Variazione dell'escrezione di proteine

I risultati del RCT (**Morales et al.**) mostrano una riduzione significativa dell'escrezione di proteine, dopo 5 mesi di dieta ipocalorica, mentre non emergono variazioni significative nel gruppo che non ha modificato le abitudini alimentari ($p < 0,05$ tra i due gruppi). La perdita di peso è associata significativamente alla riduzione di escrezione di proteine ($r=0,62$, $p < 0,01$), ma non lo sono né la pressione arteriosa, né la clearance della creatinina.

Anche nello studio di **Saiki et al.** si osserva una riduzione significativa dell'escrezione urinaria di proteine dopo 4 settimane di dieta ipocalorica. In questo studio però la perdita di peso è associata significativamente sia alla riduzione di creatinina nel sangue, sia alla riduzione di escrezione di proteine ($r=0,487$; $p=0,0215$).

Nello studio di **Solerte et al.** dopo 12 mesi di dieta ipocalorica si riscontra una riduzione significativa del 51% dell'escrezione urinaria di proteine ($p < 0,01$) e del 31% dell'escrezione urinaria di albumina ($p < 0,01$). La perdita di peso non risulta associata significativamente né alla riduzione di escrezione di proteine, né alla riduzione di escrezione di albumina.

Interruzione dell'abitudine al fumo

Non sono stati reperiti studi che abbiano esaminati l'impatto dell'interruzione dell'abitudine al fumo sulla funzionalità renale in pazienti con MRC.

Effetto del fumo sulla riduzione del GFR

In Germania, in uno studio di coorte (**Orth SR, Schroeder T, Ritz E et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2005; 20(11):2414–2419**) 44 pazienti diabetici fumatori sono stati comparati a 141 non fumatori per valutare l'effetto del fumo sul declino della funzionalità renale. Dopo un follow-up

mediano di 5,1 anni, nei fumatori il GFR è diminuito significativamente, mentre è rimasto stabile nei non-fumatori. L'odds di riduzione di GFR è significativamente aumentato del 20% nei fumatori rispetto ai non-fumatori (OR 2,52 95% IC 1,06-5,99, $p < 0,01$). L'associazione rimane anche dopo aggiustamento per tipo di diabete, retinopatia, BMI, uso di ACEI, proteinuria (F-ratio=65,9, $p < 0,0001$).

In uno studio di coorte (**Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):911–916**) condotto su pazienti danesi, nefropatici con diabete di tipo 1 e albuminuria persistente >300 mg/24h, la riduzione di GFR è stata confrontata tra fumatori, non-fumatori ed ex-fumatori. Dopo un follow-up medio di 7 anni è stata osservata una riduzione in tutti i gruppi, senza differenze significative.

Effetto del fumo sulla proteinuria

Nello studio di **Orth et al.** è stato osservato un aumento di proteinuria in entrambi i gruppi, senza differenze significative.

Effetto del fumo sull'ESRD (End Stage renal Disease)

In uno studio caso-controllo (**Orth SR, Stockmann A, Conradt C et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney International*. 1998; 54(3):926–931**) è stata studiata l'associazione del fumo con la progressione della MRC verso l'ESRD. Negli uomini che fumavano 5-15 pacchetti-anno o >15 il rischio di progressione della malattia verso l'ESRD è aumentato significativamente, rispetto a quelli che fumavano 0-5 pacchetti-anno.

In un altro studio caso-controllo spagnolo (**Ibanez L, Morlans M, Vidal X et al. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney International*. 2005; 67(6):2393–2398**) l'effetto del fumo sulla progressione della malattia è stato studiato in pazienti in ESRD rispetto a quelli non in ESRD. I fumatori hanno mostrato un aumento significativo di rischio di progressione della malattia verso l'ESRD, rispetto ai non fumatori.

Raccomandazioni

- ♣ Incoraggiare i pazienti con MRC ad avere stili di vita sani, in quanto è importante svolgere attività fisica, raggiungere un peso-forma e smettere di fumare non solo per l'apparato cardiovascolare, ma anche per la funzione renale.

QUESITO 12

Quali interventi sulla dieta sono associati al miglioramento degli esiti renali nei soggetti affetti da MRC?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi randomizzati di intervento che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Effetti renoprotettivi di diete a basso contenuto proteico, rispetto alle diete abituali in pazienti nefropatici non diabetici

In due revisioni sistematiche (Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. **The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine.* 1996; 124(7):627–632**), (Fouque D, Laville M, Boissel JP. **Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;(2):CD001892**) è stata confrontata una dieta ipoproteica con la dieta abituale in pazienti nefropatici non-diabetici. L'assunzione di proteine è risultata significativamente inferiore nel gruppo che seguiva la dieta ipoproteica, ma la compliance ha costituito un problema, dal momento che pochi pazienti del gruppo con dieta ipoproteica ha raggiunto il livello di proteine previsto.

Dieta ipoproteica: rischio di ESRD o morte

In entrambe le revisioni (Pedrini et al, Fouque et al.) è emersa una riduzione significativa di casi di ESRD e di morte in pazienti non-diabetici con malattia renale a seguito della dieta ipoproteica, rispetto a quelli che avevano mantenuto le precedenti abitudini alimentari. L'analisi di sensitività (Fouque et al.) ha mostrato una riduzione significativa di rischio di ESRD e di morte con una maggiore restrizione di proteine (0,3-0,6 g/kg/day), mentre non è stata osservata nessuna riduzione di rischio tra i due gruppi con una restrizione moderata (0,6 g/kg/day).

Dieta ipoproteica: cambiamenti in GFR, creatinina clearance, creatinina nel sangue

Riguardo a questi outcome sono stati reperiti solo alcuni RCT. In uno di questi (Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA et al. **The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *New England Journal of Medicine.* 1989; 321(26):1773–1777**) la dieta ipoproteica ha prodotto benefici sul GFR. Anche nel *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study* (Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. **The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New England Journal of Medicine.* 1994; 330(13):877–884**) è stato osservato un possibile effetto benefico della dieta.

Nello studio di Williams PS. et al. (**Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians.* 1991; 81(1):837–855**) non è apparsa nessuna differenza nei valori di clearance della creatinina tra i soggetti sottoposti a dieta ipoproteica e quelli allocati al gruppo della dieta abituale, così come in un altro RCT (Locatelli F, Alberti D, Graziani G et al. **Prospective, randomised, multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. Northern Italian Cooperative Study Group. *Lancet.* 1991; 337(8753):1299–1304**) non sono emerse differenze dei livelli di creatinina nel sangue.

Differenti risultati sono stati ottenuti in un altro RCT (**Rosman JBLK, Brandl M, Peris-Becht TPM et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney International – Supplement.* 1989; 27(36):S96–S102**) in cui la dieta ipoproteica ha mostrato effetti benefici sui livelli di creatinina nel sangue.

Dieta ipoproteica: variazioni della circonferenza del punto mediano del braccio

I risultati dello studio di **Williams et al.** non hanno mostrato differenze nelle variazioni della circonferenza del punto mediano del braccio tra i due gruppi di studio.

Effetti renoprotettivi di diete ipoproteiche, rispetto alle diete a normale contenuto proteico in pazienti nefropatici diabetici

In una sola revisione sistematica (**Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(4):CD002181**) sono stati raccolti studi condotti su pazienti nefropatici con diabete di tipo 1 e 2 per valutare gli effetti di una dieta ipoproteica. Con la dieta il consumo previsto di proteine sarebbe dovuto essere 0,3-0,8 g/kg/die, ma in realtà, a causa della bassa compliance, il consumo effettivo è stato 0,6-1,1 g/kg/die.

Dieta ipoproteica: rischio di ESRD o morte

Il rischio di progressione della malattia verso l'ESRD o di morte appare significativamente più basso nei pazienti con diabete di tipo 1 randomizzati nel gruppo della dieta ipoproteica, rispetto a quelli assegnati alla dieta usuale (1 studio; N=82).

Cambiamenti del GFR

Nella revisione di **Robertson et al.** non emerge nessun miglioramento del GFR nei pazienti con diabete di tipo 1 allocati nel gruppo della dieta ipoproteica, rispetto a quelli assegnati al gruppo della dieta abituale. (7 RCT, N=222). E' stata comunque riscontrata un'eterogeneità significativa ($I^2=62\%$, $p=0.01$). La dieta ipoproteica rispetto a quella abituale non ha prodotto miglioramenti neanche nei soggetti nefropatici con diabete di tipo 2 in un RCT incluso nella revisione (1 RCT, N=160). La medesima valutazione, in un altro RCT, sempre su soggetti nefropatici con diabete di tipo 2 (1 RCT, N=37) ha mostrato una riduzione di GRF simile nei due gruppi. Stessi risultati sono stati ottenuti in un altro RCT, in cui sono stati valutati insieme pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 (N=80).

Qualità della vita

Non sono presenti studi che abbiano valutato questo outcome.

Stato nutrizionale

Nove studi inclusi nella revisione di **Robertson et al.** hanno valutato lo stato nutrizionale, ma in uno solo sono state trovate evidenze di malnutrizione, con valori di prealbumina e albumina nel sangue significativamente ridotti nel gruppo che seguiva la dieta ipoproteica rispetto all'altro gruppo.

Altri 4 studi non inclusi nella revisione (**Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *Journal of Renal Nutrition.* 2004; 14(4):208–213; Hansen HP, Tauber LE, Jensen BR et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney International.* 2002; 62(1):220–228; Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S et al. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care.* 1993;16(2):483–492; Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of**

overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1994; 60(4):579–585) non hanno mostrato differenze significative nei valori di albumina nel sangue tra i due gruppi.

Differenze della circonferenza del punto mediano del braccio

Questo outcome non è stato valutato nella revisione di **Robertson** et al., ma i dati estratti da un trial (**Hansen** et al.) incluso nella metanalisi non mostrano differenze nella circonferenza del punto mediano del braccio tra i due gruppi (N=41 vs N=41).

Raccomandazioni

- ♣ Dare consigli dietetici ai pazienti con MRC progressiva per quanto concerne l'assunzione di sale nei nefropatici ipertesi, e, in rapporto al profilo clinico-biochimico individuale, sull'assunzione di potassio, fosfati, proteine, calorie. Il controllo dell'apporto di sale e probabilmente dell'apporto di fosforo è un elemento centrale delle raccomandazioni dietetiche nei nefropatici. Il controllo dell'apporto di sale dovrebbe essere sempre indagato dal medico ad ogni visita medica in pazienti con MRC. Diete a basso contenuto in sale, in genere hanno anche un basso contenuto in proteine e un contenuto in fosforo limitato.
- ♣ Laddove sia indicato un intervento dietetico per rallentare la progressione della MRC, un professionista, adeguatamente formato, dovrebbe esplicitare i rischi e i benefici di una riduzione di proteine nella dieta, con particolare riguardo al rallentamento della progressione della malattia vs. una malnutrizione proteico-calorica.
- ♣ Un eventuale intervento dietetico dovrebbe essere associato ad una adeguata informazione e formazione, ad una visita e a una supervisione dietologica accurate al fine di prevenire una malnutrizione.

QUESITO 13

Quali sono i valori ottimali per la pressione arteriosa nei soggetti con MRC proteinurica/non proteinurica, utili a rallentare la progressione della malattia e a ridurre i rischi di morbidità e mortalità cardiovascolare?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 200

Studi selezionati 15

Studi valutati 1

E' stato reperito un unico studio (**Ninomiya T et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney International* 2008; 73: 963-70**) in cui viene eseguita un'analisi secondaria dei dati del PROGRESS, un RCT in doppio cieco condotto su un campione di 6071 pazienti con storia di malattie cerebrovascolari nei precedenti 5 anni, randomizzati a ricevere perindopril (4mg/die) + indapamide (2,5 mg/die) o placebo, con follow-up medio di 3,9 anni. L'outcome primario era valutare il rischio di ricorrenza di stroke (globale e per sottogruppo ischemico o emorragico) rispetto ai valori di pressione sistolica (SBP) basale (3 gruppi: <140, 140-159 e >160 mmHg) e rispetto al controllo pressorio di follow-up. In questo studio in particolare viene valutato l'outcome nel sottogruppo di 1757 pazienti (11% con diabete mellito) affetti da MRC stadio 3 (96,5%), stadio 4 (3,5%) e con valori medi di clearance creatinina di 50 ml/min (range 20,3-59,9 ml min⁻¹); in questa coorte non è stata valutata la presenza di proteinuria.

Il trattamento attivo riduce il rischio di stroke di circa il 30% anche nei pazienti affetti da MRC in tutte e 3 i sottogruppi di SBP. Nel gruppo con SBP < 140 mmHg si osserva una riduzione border-line significativa del rischio di stroke (HR 0,65 – IC 95% 0,42–1,00; p 0,05).

La relazione tra i livelli di SBP di follow-up ed il rischio di stroke corretto per età e sesso risulta log-lineare e continua, senza evidenza di una "J-curve" come suggerito in studi precedenti. Valori di SBP <120 mmHg non risultano associati ad un aumentato rischio di stroke ma potrebbero essere protettivi in una popolazione ad alto rischio con preesistente malattia cerebrovascolare.

Conclusioni

I risultati di questo trial sono in contrasto con i risultati dalla LG NICE che suggeriscono un aumento del rischio cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause per valori di SBP < 120 mmHg. Poiché lo studio PROGRESS ha indagato una popolazione peculiare (pazienti con malattie cerebrovascolari preesistenti + MRC) e data la natura post-hoc dell'analisi, visti anche i potenziali rischi di riduzioni eccessive della pressione per distretti vascolari diversi da quello cerebro-vascolare, si ritiene prematuro modificare le raccomandazioni NICE.

Raccomandazioni

- ♣ Cercare di mantenere la pressione sistolica <130 mmHg e la pressione diastolica <80 mmHg in pazienti con MRC.

- ♣ In pazienti con MRC e ACR ≥620 mg/g, o PCR ≥885 mg/g (approssimativamente equivalente

a escrezione urinaria di proteine $\geq 1,0$ g/24 h), in particolare se diabetici, cercare di mantenere la pressione sistolica al di sotto di 125 mmHg e la pressione diastolica al di sotto di 75 mmHg.

QUESITO 14

Quali sono i farmaci anti-ipertensivi più appropriati per rallentare la progressione della malattia e ridurre la mortalità?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT

Studi reperiti 563
Studi selezionati 42
Studi valutati 20

Revisioni Sistematiche

ACE-I e ARB vs placebo o terapia di controllo

Nella revisione di **Balamuthusamy S. et al. (Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: A meta-analysis. Am Heart J 2008; 155:791-805)** sono analizzati i dati di 25 RCT per un totale di 45.758 pazienti affetti da MRC (\geq stadio 2), in cui ACE-I e ARB vengono confrontati a placebo o comparatori attivi (β -bloccanti, calcio-antagonisti ed altre terapie anti-ipertensive). L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia delle due terapie nella prevenzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, stroke, scompenso cardiaco, mortalità cardiovascolare) e di mortalità per tutte le cause.

Il blocco del SRA (Sistema Renina Angiotensina) ha ridotto il rischio di scompenso cardiaco nei pazienti con nefropatia diabetica sia rispetto a placebo (RR 0,78; 0,66-0,92; P=0,003) sia rispetto a controllo (RR 0,63; 0,47-0,86; P= 0,003). Ha inoltre ridotto il rischio di eventi cardiovascolari (RR 0,56; 0,47-0,67; P >0,001) in pazienti con nefropatia non diabetica rispetto al controllo.

Dall'analisi dei dati aggregati di tutti i pazienti con MRC, è stato osservato che il blocco del SRA confrontato al placebo ha ridotto significativamente tutti gli eventi cardiovascolari in generale (RR 0,84; 0,78-0,91; P < 0,0001), l'infarto del miocardio (RR 0,78; 0,65-0,97; P=0,03) e lo scompenso cardiaco (RR 0,74; 0,58-0,95; P=0,02). Confrontato, invece, alla terapia di controllo non ha ridotto gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause.

Dal confronto con la terapia di controllo è emersa una riduzione significativa di rischio di eventi cardiovascolari (RR 0,9; 0,81-0,99; P=0,04) e scompenso cardiaco (RR 0,7; 0,54-0,91; P = 0,009) nei pazienti con MRC e proteinuria. Il confronto con il placebo ha invece determinato una riduzione di rischio di scompenso cardiaco (RR 0,75; 0,62-0,92; P = 0,005).

Limiti

Negli studi inclusi sono presenti variazioni al basale dei valori di GFR.

Il ruolo delle statine non è stato validato nei gruppi a confronto.

L'omeostasi calcio/fosforo non è stata controllata negli studi analizzati.

ACE-I +ARB vs monoterapia; ACE-I + aliskiren vs monoterapia; ARB + aliskiren vs monoterapia

Nella revisione di **Dusing R e Sellers F. (ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors in combination: a review of their role after the ONTARGET trial. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2287-301)**, priva di metanalisi, sono analizzati 70 trial clinici, reperiti sulle

banche dati Medline e Embase, per valutare l'associazione di ACE-I e ARB rispetto alla mono-terapia ed l'associazione di ACE-I o ARB con DRI (direct renin inhibitor) aliskiren verso la mono-terapia.

Rispetto alla mono-terapia, il valore aggiunto dell'associazione ACE-I e ARB nel ridurre la pressione arteriosa risulta limitato. Anche nei pazienti con scompenso cardiaco l'efficacia dell'associazione verso la mono-terapia non è chiara, a causa dell'eterogeneità dei risultati, mentre si osserva una riduzione della morbilità. Risultati più omogenei sono quelli relativi alla riduzione della proteinuria in pazienti nefropatici.

L'associazione di ACE-I e ARB ha mostrato scarsa tollerabilità.

L'associazione ACE-I/ARB e aliskiren riduce significativamente la pressione arteriosa rispetto alla mono-terapia in pazienti con ipertensione lieve-moderata, riduce i marker surrogati di danno d'organo in pazienti con scompenso cardiaco o nefropatia diabetica e riduce la proteinuria in pazienti ipertesi, in quelli affetti da diabete tipo 2 e/o malattia renale.

Non sono disponibili dati su morbilità e mortalità.

Entrambe le associazioni hanno mostrato una maggiore incidenza di iperkaliemia rispetto alla mono-terapia.

In un'altra revisione (**Sarafidis P et al. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. Am J Hypertens 2008; 21: 922-9**) sono stati selezionati 24 RCT della durata almeno di 1 anno, condotti su pazienti con nefropatia diabetica, allo scopo di confrontare l'efficacia di ACE-I o ARB verso placebo, o placebo+anti-ipertensivi, o anti-ipertensivi diversi dai bloccanti del SRAA.

L'uso di ACE-I è stato associato ad un trend di riduzione dell'incidenza di ESRD (RR 0,70; IC 95% 0,46-1,05) e l'uso di ARB ad una riduzione significativa del rischio di ESRD (RR 0,78; 0,67-0,91). Entrambe le classi di farmaci sono state associate ad una riduzione del rischio di raddoppio della creatinina sierica (RR 0,71; 0,56-0,91 per ACE-I e RR 0,79; 0,68-0,91 per ARB) e non hanno influenza su eventi di mortalità per tutte le cause (RR 0,96; 0,85-1,09 per ACE-I e RR 0,99; 0,85-1,16 per ARB).

Nella revisione di **Kunz R et al. (Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin-Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease. Ann Intern Med. 2008;148:30-48)** sono stati analizzati 49 RCT per un totale di 6181 pazienti con o senza diabete, affetti da microalbuminuria o proteinuria, in cui vengono confrontati ARB verso placebo, ACE-I, calcio-antagonisti o terapia combinata ACE-I+ARB, ACE-I in monoterapia verso terapia combinata ACE-I + ARB. L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'effetto sulla proteinuria di ARB vs placebo, controllo attivo e terapia combinata ARB+ACE-I.

Rispetto al placebo, ARB hanno ridotto la proteinuria dopo 1-4 mesi di trattamento (frequenza media di riduzione della proteinuria pari a 0,57 [0,47-0,68]) e dopo 5-12 mesi (frequenza media pari a 0,66 [0,63-0,69]). Risultati analoghi sono stati ottenuti nel confronto tra ARB e calcio-antagonisti. Sia rispetto a placebo che a calcio-antagonisti, l'effetto anti-proteinurico di ARB non è stato significativo ($p=0,07$ a 1-4 mesi; $p=0,30$ a 5-12 mesi).

Il confronto diretto tra ACE-I e ARB ha evidenziato un'efficacia clinica simile sulla proteinuria sia dopo 1-4 mesi (frequenza media 0,99 [0,92-1,05]) e dopo 5-12 mesi (frequenza media 1,08 [0,96-1,22]). ACE-I+ARB hanno ridotto maggiormente la proteinuria rispetto alla mono-terapia, con riduzione della proteinuria vs. ARB di 0,76 (0,68-0,85) a 1-4 mesi e 0,75 (0,61-0,92) a 5-12 mesi; vs. ACE-I 0,78 (0,72-0,84) a 1-4 mesi e 0,82 (0,67-1,01) a 5-12 mesi.

Limiti

La maggior parte degli studi è di piccole dimensioni e qualità variabile e non fornisce dati sufficienti

sulle reazioni avverse.

La riduzione della proteinuria è un outcome surrogato per la progressione dell'insufficienza renale.

RCT

Valsartan vs placebo

Nello studio di **Anand IS et al. (Proteinuria, Chronic Kidney Disease, and the Effect of an Angiotensin Receptor Blocker in Addition to an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Patients With Moderate to Severe Heart Failure. Circulation 2009; 120:1577-84)** è stata eseguita un'analisi secondaria sui dati di un RCT in doppio cieco, multicentrico condotto su 5010 pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico, stabile, con raccomandazione al trattamento. 2916 (58%) avevano ricevuto una diagnosi di MRC e 405 (8,2%) erano risultati positivi al dipstick proteinuria. I pazienti eleggibili sono stati stratificati in base all'uso di beta-bloccanti e sono stati randomizzati a ricevere valsartan (n=2511) (40 mg/BID ed aumentato fino a 160 mg/BID) o placebo (n= 2499), in aggiunta ad ACE-I nella maggior parte dei casi (93%), per valutare nel corso di un follow-up medio di 23 mesi mortalità e primo evento di morbilità (definito come decesso, morte improvvisa con rianimazione, ricovero per scompenso cardiaco o infusione endovenosa di vasodilatatori od inotropi per ≥ 4 ore senza ricovero).

Una proteinuria dipstick-positiva è stata indipendentemente associata a mortalità (HR 1,28; IC 95% 1,01-1,62; P=0,05) e primo evento morboso (HR 1,28; 1,06-1,55, P=0,01). L'aumento del rischio di mortalità associato alla proteinuria è risultato simile tra i pazienti, indipendentemente dalla presenza di MRC (HR 1,26; 0,96-1,66 vs. HR 1,37; 0,83-2,26; P=0,94), così come per il primo evento morboso (HR 1,26, 1,01-1,57 vs. HR 1,42; 0,98-2,07; P=0,71). Rispetto al placebo, il valsartan ha determinato una riduzione di eGFR simile (P=0,52) nei due sottogruppi. L'efficacia del valsartan sul primo evento morboso è stata simile in presenza o assenza di MRC (HR 0,86 - 95% CI 0,74- 0,99 vs. HR 0,91 - 95% CI 0,73 -1,12; P=0,23), mostrando una significatività nel sottogruppo di pazienti con MRC. Non sono emerse differenze nei due sottogruppi neanche in merito all'efficacia del valsartan sulla mortalità.

Limiti dello studio

Lo studio ha escluso pazienti con valori di creatinina $>2,5$ mg.

Il metodo analitico utilizzato è meno sensibile e meno accurato per la determinazione dell'escrezione urinaria di albumina.

Lo studio è stato finanziato da Novartis Pharmaceuticals

Perindopril-indapamide vs placebo

Tre pubblicazioni (**Chalmers J et al. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. Journal of Hypertension 2008; 26: S11-S15**, **Zoungas S et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New results from the ADVANCE trial. Diabetes Care 2009;32:2068-74** e **De Galan B et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 883-92**) riportano i risultati dell'ADVANCE, un RCT in doppio cieco, multicentrico (215 centri in 20 paesi differenti; durata media del follow-up 4,3 anni) che ha arruolato 11140 pazienti con diabete di tipo 2, diagnosticato dopo i 30 anni e con precedenti di eventi micro o macrovascolari maggiori o almeno un fattore di rischio per malattia vascolare. Scopo dello studio era verificare, l'effetto separato e combinato del controllo glicemico intensivo (gliclazide + altri ipoglicemizzanti orali

necessari a raggiungere valori di emoglobina glicata <6,5%) e della riduzione della pressione arteriosa con perindopril e indapamide vs placebo in una popolazione con diabete di tipo II ad elevato rischio di complicanze vascolari. L'end point primario era di tipo composito, costituito da eventi macrovascolari maggiori (decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale) ed eventi microvascolari maggiori (insorgenza o peggioramento di nefropatia o retinopatia), valutati insieme e separatamente.

Nello studio di Chalmers è evidenziato come il trattamento attivo abbia determinato, rispetto a placebo, una riduzione media di 5,6 mmHg della pressione sistolica di 2,2 mmHg della pressione diastolica. Inoltre l'associazione perindopril-indapamide ha prodotto una riduzione di rischio di mortalità per tutte le cause del 14% (p=0,025), di mortalità cardiovascolare 18% (p=0,027) e di eventi vascolari maggiori del 9% (p=0,041). È stata registrata anche una riduzione degli eventi coronarici del 14% (p=0,02) e renali del 21% (p<0,0001).

Nello studio di Zoungas non è stata riscontrata un'interazione tra gli effetti di un controllo pressorio routinario e quelli di un controllo glicemico intensivo per nessuno degli outcome pre-specificati. Gli effetti separati dei 2 interventi sugli outcome renali e sulla mortalità sembrano essere additivi su una scala logaritmica. Rispetto a nessun intervento, il trattamento combinato ha ridotto il rischio di insorgenza o peggioramento di nefropatia del 33% (IC 95%: 12-50%; p=0,005), di insorgenza di macroalbuminuria del 54% (35-68%; p<0,0001) ed di insorgenza di microalbuminuria del 26% (IC17-34%). Il trattamento combinato è stato inoltre associato ad una riduzione del rischio di mortalità da tutte le cause del 18% (IC1-32%; p=0,04).

Nello studio di De Galan si conclude che il trattamento attivo ha ridotto il rischio di eventi renali del 21% (p<0,0001), con conseguente riduzione del rischio di sviluppare micro e macroalbuminuria (p<0,003). Valori più bassi di pressione sistolica sono stati associati a un numero progressivamente minore di eventi renali.

Limiti degli studi

L'ADVANCE è stato finanziato da Servier.

Telmisartan vs placebo

Uno studio secondario (**Mann J et al. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2009;151:1-10**) è stato realizzato sui dati del TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease), un RCT multicentrico in doppio cieco condotto su 5926 pazienti di età ≥55 anni, intolleranti agli ACE-inibitori e con diagnosi di malattia coronarica, cerebrovascolare, vascolare periferica o diabete con danno degli organi bersaglio ma senza macroalbuminuria e scompenso cardiaco. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere telmisartan (80 mg/die - n=2954) o placebo (n=2972) più un trattamento standard e monitorati dopo 6 settimane, 6 mesi ed in seguito ogni 6 mesi per una media di 56 mesi. Obiettivo dello studio era di valutare outcome renali compositi di dialisi o raddoppio della creatinina sierica o decesso; sono state anche osservate le variazioni del tasso di filtrazione glomerulare (GFR), l'UACR (urinary albumin-creatinine ratio) e la progressione della proteinuria (definita come nuova insorgenza di micro o macroproteinuria).

Non sono state riscontrate differenze nell'incidenza dell'outcome composito di malattia renale terminale e raddoppio della creatininemia tra pazienti trattati con telmisartan e quelli trattati con placebo (1,96% vs 1,55%; HR 1,29 [IC 95% 0,87-1,89]; p=0,20). Il raddoppio dei livelli di creatininemia è risultato più frequente nel braccio allocato al telmisartan rispetto al placebo (1,9% vs 1,21%), soprattutto in pazienti con livelli basali di creatininemia <1 mg/dl. Relativamente all'outcome composito di dialisi, raddoppio della creatinina o decesso, non sono state osservate differenze significative (14,0% vs 12,8%; HR 1,10 [0,95-1,26]; p=0,93). Non è noto, invece, il numero di casi

di decesso per cause renali. Il rischio di microalbuminuria e/o macroalbuminuria di nuova insorgenza è risultato più basso nei pazienti trattati con telmisartan (11,4% vs 14,8%; RR 0,77 [0,67-0,88]; $p=0,001$). Tra i pazienti con microalbuminuria al basale (559 totale [286 trattati con telmisartan e 273 con placebo]), il 9,8% nel gruppo del telmisartan e il 17,9% nel gruppo placebo hanno sviluppato macroalbuminuria (RR 0,58 [0,36-0,92]; $p=0,018$). La riduzione del GFR è stata maggiore nel gruppo telmisartan (-3,2 vs 0,26 ml/min/1,73m² SC, $p<0,001$ m

Nel gruppo del telmisartan si è verificata un'incidenza di outcome composito di dialisi, raddoppio della creatinemia e insorgenza di microalbuminuria e/o macroalbuminuria del 13,0% mentre del 16,0% nel gruppo del placebo (HR 0,81 [0,72-0,92]; $p=0,001$). La somministrazione di telmisartan ha aumentato l'incidenza dell'outcome composito renale in pazienti senza microalbuminuria o eGFR >60 mL/min per 1,73 m², riducendola invece nei pazienti con microalbuminuria o eGFR <60 mL/min per 1,73 m². Il telmisartan ha determinato l'aumento di incidenza dell'outcome renale secondario nei sottogruppi senza uno specifico rischio renale (pazienti con normale escrezione di albumina ed eGFR >60 mL/min per 1,73 m² SC), ma sembra che abbia un effetto positivo sull'outcome renale secondario nei sottogruppi a più alto rischio renale (pazienti con albuminuria elevata e con basso eGFR).

In adulti con elevato rischio cardio-vascolare ma senza macroalbuminuria, gli effetti del telmisartan sull'outcomes renali sono simili al placebo.

Limiti

Studio finanziato da Boehringer Ingelheim

L'efficacia del telmisartan è anche valutata in un'analisi post hoc (**Makino H et al. Microalbuminuria Reduction with Telmisartan in Normotensive and Hypertensive Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Post-Hoc Analysis of the Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) Study. Hypertens Res 2008; 31: 657-64**) dei dati relativi allo studio INNOVATION, un RCT, in doppio cieco, multicentrico in cui sono stati randomizzati 527 pazienti (dei quali 13 esclusi successivamente) giapponesi (età 30-74 anni) di entrambi i sessi con diabete di tipo 2 e nefropatia incipiente, normotesi (163), o ipertesi (351). Dopo un periodo di run-in, i soggetti sono stati assegnati a tre gruppi di trattamento: telmisartan 40 mg/die, telmisartan 80 mg/die o placebo per valutare la progressione della microalbuminuria in pazienti normotesi.

Dopo 52 settimane di follow-up i pazienti trattati con telmisartan hanno mostrato una progressione più lenta da microalbuminuria a nefropatia conclamata rispetto al placebo. Un maggior numero di soggetti trattati con telmisartan è ritornato alla normoalbuminuria (UACR<30 mg/g creatinine): 15,5% nel gruppo randomizzato a 40 mg/die, 19,6% nel gruppo trattato con 80 mg/die e 1,9% nel gruppo del placebo. E' stata riscontrata anche una riduzione di pressione arteriosa sistolica e diastolica nei pazienti trattati con telmisartan sia normotesi che ipertesi. La media di SBP/DBP all'ultima osservazione per i pazienti normotesi era: placebo 128±14,3/75±10,0 mmHg; telmisartan 40 mg 122±15,1/73±9,0 mmHg; telmisartan 80 mg 123±15,6/72±10,3 mmHg ($p<0,05$ rispettivamente). La media riscontrata per gli ipertesi era: placebo 134±14,8/73±9,6 mmHg; telmisartan 40 mg 129±12,7/70±8,7 mmHg, ($p<0,05$); telmisartan 80 mg 129±14,5/71±7,7 mmHg, ($p<0,05$).

Il telmisartan risultava ben tollerato e l'incidenza di effetti collaterali non differiva fra i gruppi di trattamento; eventi avversi severi si sono verificati nel 10,9% dei pazienti trattati con 80mg di telmisartan, nel 6,3%, di quelli trattati con 40 mg di telmisartan e 7,4% di quelli allocati al braccio del placebo.

Telmisartan vs ramipril vs placebo

Nello studio di **Mann JFE et al. (Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372: 547–53)**, un RCT in doppio cieco, verso controllo attivo, a gruppi paralleli, 25.620 soggetti (età ≥ 55 anni) con patologia aterosclerotica conclamata o diabete con danno agli organi bersaglio sono stati randomizzati in 3 bracci di circa 8500 pazienti ciascuno, per ricevere ramipril 10 mg/die (n=8576), telmisartan 80 mg/die (n=8542) o entrambi (n=8502). L'outcome renale primario, di tipo composito, era costituito da prima insorgenza di dialisi, trapianto renale, raddoppio della creatinemia e decesso.

Non è stato riportato nessun caso di trapianto renale. Il tasso di occorrenza degli altri eventi è risultato simile per telmisartan (13,4%) e ramipril (13,5%; HR 1,00; 95% IC 0,92-1,09), ma è aumentato con l'associazione dei due farmaci (14,5%; HR 1,09; 1,01-1,18; p=0,037).

Gli outcome renali secondari, sempre di tipo composito, erano dialisi, raddoppio della creatinemia, variazioni di marker surrogati come l'eGFR e la proteinuria. La dialisi o il raddoppio della creatinemia sono occorsi senza differenze significative sia con la somministrazione di telmisartan (2,21%), sia con quella di ramipril (2,03%; HR 1,09; 0,89-1,34). Una più elevata incidenza di eventi si è verificata con l'associazione dei due farmaci (2,49%; HR 1,24; 1,01-1,51; p=0,038). E' inoltre stata riscontrata una riduzione inferiore di GFR con ramipril rispetto a telmisartan (-2,82 mL/min/1,73 m² SC vs -4,12, p <0,0001), o con la loro associazione (-6,11, p <0,0001). L'aumento dell'escrezione urinaria di albumina è stato più contenuto con telmisartan (p=0,004) o con l'associazione (p=0,001) rispetto a ramipril.

Trandolapril + verapamil vs benazepril + amlodipina

In un RCT (**Toto RD et al. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. J Clin Hypertens 2008; 10: 761-9**) multicentrico, in aperto, con blinded-end point sono stati confrontati due diversi trattamenti: trandolapril (2 mg) + verapamil (180 mg) (T/V) vs benazepril (10 mg) + amlodipina (5 mg) (B/A). 342 soggetti affetti da diabete di tipo 2, ipertensione (non controllata in mono-terapia o trattata con ≥ 2 farmaci) e nefropatia sono stati sottoposti ad un periodo di run-in di 4 settimane, durante il quale la terapia antipertensiva da loro seguita è stata sostituita da lisinopril (20 mg/die) + torasemide (10 mg/die). I 304 pazienti eleggibili che hanno completato il run-in sono stati randomizzati e allocati a ricevere uno dei due trattamenti per 36 settimane. Gli outcome previsti dallo studio erano le differenze relative alle variazioni rispetto ai valori di base dei seguenti parametri: UACR (urinary albumin/creatinine ratio), UPCR (urinary protein/creatinine ratio), pressione sistolica e diastolica, eGFR.

Le percentuali medie dei valori dell'outcome primario (UACR) sono aumentate rispetto al baseline in entrambi i gruppi (29,29% nel gruppo T/V, 8,49 nel gruppo B/A), con una differenza del 20,80%, che non è però risultata statisticamente significativa (P=0,344).

Si è verificata anche una diminuzione di UPCR, in termini assoluti, del 10% nel gruppo T/V, ma la differenza non è statisticamente significativa, come non è significativa quella relativa alla riduzione di eGFR riscontrata in entrambi i gruppi (T/V -4,76 ml/min/1,73² SC; B/A -2,08 ml/min/1,73² SC).

La differenza tra i due gruppi delle variazioni di pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, è risultata statisticamente significativa (SBP: T/V 2,64%, B/A -2,27%, p=0,001; DBP: T/V -0,48%, B/A -4,90, p=0,007).

I principali eventi avversi registrati nel corso dello studio che hanno determinato le perdite al follow-up sono stati: bradicardia (4/152, 3%) e ipotensione (4/152, 3%) nel gruppo T/V e iperkaliemia (2/152, 1%) nel gruppo B/A.

Limiti

Lo studio è stato finanziato da Servier
Alta percentuale di perdite al follow-up.
Maggiore percentuale di perdite nel gruppo T/V.

Valsartan vs amlodipina

Uzu T. et al. hanno condotto un'analisi post hoc (**Impact of Renin-Angiotensin System Inhibition on Microalbuminuria in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART)**). *Hypertens Res* 2008; 31: 1171-6 sui dati dello SMART, un RCT multicentrico in aperto. 142 Pazienti ipertesi, con diabete di tipo 2 e microalbuminuria sono stati randomizzati e assegnati a 2 gruppi di trattamento: valsartan (80 mg/die) o amlodipina (5 mg/die) per 24 settimane. Al baseline, però, 70 soggetti (34 nel gruppo del valsartan e 36 in quello dell'amlodipina) sono stati trattati senza il supplemento di agenti ipertensivi, altri 72 (34 nel gruppo del valsartan e 38 in quello dell'amlodipina) invece, oltre al trattamento principale hanno ricevuto ACE-inibitori. L'obiettivo dello studio era l'osservazione di eventuali cambiamenti dei valori di ACR e quindi la remissione o la riduzione dell'albuminuria.

Al termine dello studio i valori pressori medi non differivano tra i 4 gruppi.

Sono state riscontrate le seguenti variazioni di ACR rispetto al basale: -36% per il gruppo trattato con valsartan, +30% per quello trattato con amlodipina, -26% per i pazienti che hanno ricevuto valsartan +ACE-I e +8% per quelli trattati con amlodipina+ACE-I. Le differenze riscontrate in entrambi i gruppi trattati con valsartan vs quelli trattati con amlodipina sono risultati statisticamente significativi.

Telmisartan vs valsartan

In un RCT di non inferiorità, multicentrico, in doppio cieco, a gruppi paralleli (**Galle J et al. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan vs. valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy**). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3174-83) sono stati arruolati 1372 pazienti ipertesi, con diabete di tipo 2 e nefropatia manifesta. Gli 885 soggetti eleggibili sono stati randomizzati, dopo una fase di run-in di 2 settimane con placebo, per ricevere un gruppo (443) telmisartan (40 mg/die) e l'altro (442) valsartan (80 mg/die) per 12 mesi. Le dosi sono state raddoppiate dopo 2 settimane. Il principale end-point era la variazione rispetto al basale della proteinuria delle 24 ore. Sono stati inoltre valutati: variazioni dell'albuminuria delle 24 ore, eGFR e marker di infiammazione.

La riduzione media della proteinuria delle 24 ore prodotta da telmisartan e da valsartan è risultata simile: 33% (IC 95% 27-39%) nel gruppo assegnato al telmisartan e 33% (27-38%) a quello assegnato al valsartan. Non sono state riscontrate differenze significative nella variazione a 12 mesi rispetto al basale né dell'albuminuria delle 24 ore né di eGFR. Con entrambe le terapie, la migliore reno-protezione si è osservata nei pazienti con miglior controllo pressorio.

Nemmeno le differenze riscontrate nella variazione dei marker infiammatori ADMA e CRP sono risultate significative, mentre i livelli urinari di 8-iso-PGF2 α si sono ridotti del 14% con telmisartan e del 7% con valsartan (P=0,040).

Studio finanziato da Boehringer Ingelheim.

Losartan vs amlodipina

In un RCT (**Guo LL et al. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan**). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1876-83) 80 pazienti nefropatici, con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati per essere assegnati a due diversi trattamenti: losartan e amlodipina. Gli autori miravano, durante un follow-up di 6 mesi, a saggiare l'ipotesi di una relazione tra blocco del

RAS e concentrazione sierica di adiponectina (inversamente correlata alla funzionalità renale) e di valutare i livelli di adiponectina nei pazienti con MRC a diversi stadi della nefropatia diabetica.

Al termine del follow-up è stata osservata una riduzione significativamente maggiore dei livelli di adiponectina nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con amlodipina ($-3,08 \pm 0,45$ versus $-0,12 \pm 0,81$; $P < 0,01$), mentre una riduzione significativa di eGFR è stata riscontrata nel gruppo di controllo rispetto al losartan (MRC stadio 1-2: $-6,93 \pm 5,60$ vs. $-0,37 \pm 5,00$ ml/min/1,73 m² SC; $P < 0,01$; MRC stadio 3-4: $-4,05 \pm 3,33$ vs. $-0,76 \pm 1,71$ ml/min/1,73 m² SC, $P < 0,01$).

Anche per i livelli di insulina a digiuno e di HOMA-IR (resistenza all'insulina) sono state registrate riduzioni maggiori nei trattati con losartan rispetto ai trattati con amlodipina ($P < 0,01$).

I livelli basali di adiponectina non erano correlati all'eGFR al basale.

È stata osservata un'associazione positiva tra i livelli di adiponectina e HbA1c, livelli di insulina, HOMA-IR al basale, sia negli stadi 1 e 2 della MRC che negli stadi 3 e 4, mentre solo negli stadi 1 e 2 è stata notata un'associazione tra adiponectina e proteina urinaria delle 24 ore. L'associazione positiva è rimasta invariata anche dopo 6 mesi, nonostante le variazioni di HbA1c, livelli di insulina, HOMA-IR e proteina urinaria.

Telmisartan vs losartan

La valutazione del telmisartan è anche l'obiettivo di un altro RCT in doppio cieco, multicentrico ed a gruppi paralleli (**Bakris G et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney International* 2008; 74: 364-9**) in cui viene però confrontato con il losartan. Sono stati arruolati pazienti affetti da diabete di tipo 2, con HbA1c $\leq 10\%$, creatinina sierica ≤ 3 mg/dl nelle donne, o $\leq 3,2$ mg/dl negli uomini e first-morning spot UPC ≥ 700 mg/g. Dopo un periodo di washout di 4 settimane con placebo, sono stati randomizzati 860 soggetti e sono stati allocati ad uno dei due gruppi di trattamento, per valutare variazioni nei valori di early-morning spot UPC. Durante il follow-up di 52 settimane sono stati consentiti altri anti-ipertensivi per raggiungere il controllo pressorio. Nel corso delle prime due settimane sono stati somministrati 40 mg/die di telmisartan e 50 mg/die di losartan; successivamente le dosi sono state raddoppiate.

In entrambi i gruppi è stata riscontrata una riduzione di UPC (telmisartan 29,8%, $p < 0,0001$; losartan 21,4%, $p < 0,0001$), ma il telmisartan ha prodotto una maggiore riduzione ($p = 0,03$). Al contrario non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi relative alla riduzione pressoria.

Eventi avversi severi si sono verificati nel 15,5% dei pazienti trattati con telmisartan e nel 22,4% di quelli trattati con losartan. Un'incidenza di iperkaliemia è stata registrata nell'1,8 % di tutti soggetti.

Aliskiren vs placebo

Parving HH et al. (Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46), in un RCT in doppio cieco, multicentrico hanno confrontato l'efficacia dell'aliskiren vs il placebo, per valutarne l'efficacia nella riduzione del rapporto urinario albumina/creatinina a 6 mesi. Dopo un periodo di run-in (trattamento con losartan - 10 mg/die), sono stati randomizzati 599 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia e sono stati assegnati un gruppo al placebo, l'altro all'aliskiren (150 mg/die per i primi 3 mesi e successivamente 300 mg/die). Entrambi i gruppi hanno continuato ad assumere losartan durante i 6 mesi di follow-up.

Il trattamento con 300 mg/die di aliskiren ha ridotto, rispetto al placebo, il rapporto medio albumina/creatinina nelle urine del 20% (IC 95% 9-30; $P < 0,001$), con una riduzione di albuminuria $\geq 50\%$ nel 24,7% dei pazienti trattati rispetto al 12,5% del gruppo allocato al placebo ($P < 0,001$).

Al termine del follow-up nel gruppo trattato con aliskiren sono stati riscontrati valori medi di pressione arteriosa di 1/2 mm Hg più bassi rispetto al gruppo del placebo ($P = 0,07$ per la pressione

sistolica, e $P=0,08$ per la pressione).

Nel corso dello studio l'incidenza di eventi avversi seri è stata del 9% nel gruppo aliskiren e 9,4% nel gruppo placebo. Episodi di iperkaliemia si sono verificati nel 5% del gruppo aliskiren e nel 5,7% del gruppo placebo.

Lo studio IDNT era stato finanziato da Bristol-Myers Squibb Institute for Medical Research e Sanofi-Synthelabo.

Idroclorotiazide+valsartan vs amlodipina+valsartan

Kaneshiro Y et al. (Add-On Benefits of Amlodipine and Thiazide in Nondiabetic Chronic Kidney Disease Stage 1/2 Patients Treated with Valsartan. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:51–58) in un RCT in aperto confrontano l'efficacia nel migliorare il controllo pressorio ed il danno vascolare dell'aggiunta di idroclorotiazide (12,5 mg/die, incrementata fino a 50 mg/die) o di amlodipina (2,5 mg/die, incrementata fino a 10 mg/die) a 70 pazienti ipertesi con MRC non diabetica allo stadio 1-2 (microalbuminuria e $GFR > 60$ ml/min/1.73m²), già trattati con valsartan (160 mg/die). Sono stati valutati la pressione arteriosa mediante il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore e la pulse wave velocity (PWV); lo spessore medio-intimale (IMT) delle carotidi e l'escrezione urinaria di albumina (UAE) sono stati valutati come marker surrogati di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Dopo 12 mesi di trattamento sono state osservate riduzioni simili di pressione arteriosa nei due gruppi (18 mm Hg nei trattati con amlodipina e 19 mm Hg nei trattati con idroclorotiazide). Senza differenze statisticamente significative sono risultate anche le riduzioni di PWV (206 cm/s amlodipina, 184 cm/s idroclorotiazide) e dell'UAE, mentre l'IMT è risultato invariato.

Candesartan vs amlodipina

Un RCT, multicentrico, *open-label* con valutazione in cieco dell'*end-point* (**Ogihara T et al. Effects of Candesartan Compared With Amlodipine in Hypertensive Patients With High Cardiovascular Risks Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial. *Hypertension*. 2008;51:393-8**) è stato condotto su un campione di popolazione giapponese di 4728 soggetti ipertesi. I pazienti sono stati randomizzati e assegnati a due diversi trattamenti: candesartan 4 o 8 mg/die (n=2354), o amlodipina 2,5 o 5 mg/die (n=2349). L'outcome primario era il primo evento cardiovascolare fatale o non fatale. E' stata, inoltre, valutata l'incidenza di mortalità per tutte le cause, diabete di nuova insorgenza e l'interruzione del trattamento a causa degli eventi avversi.

Dopo un follow-up medio di 3,2 anni si sono verificati complessivamente 134 eventi cardiovascolari nei due gruppi, ma non sono state riscontrate differenze significative tra i due trattamenti (HR 1,01; IC 95% 0,79-1,28; $P=0,969$).

Diabete di nuova insorgenza è stato registrato con minor frequenza nei pazienti trattati con candesartan (8,7/1000 anni-persona) rispetto a quelli trattati con amlodipina (13,6/1000 anni-persona). E' stata pertanto osservata una riduzione del rischio del 36% di nuova insorgenza di diabete (HR 0,64; IC 95% 0,43-0,97; $P=0,033$) nei pazienti trattati con candesartan.

Lo studio è stato finanziato da EBM Research Center, Kyoto University of Graduate School of Medicine, con un contributo incondizionato di Takeda Pharmaceutical Co.

Sempre sui dati di questo studio (CASE J Study), **Saruta T et al. (Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertension Research* 2009; 32: 505-12)** hanno elaborato una sottoanalisi per valutare gli effetti di candesartan e amlodipina sugli eventi cardiovascolari in un sottogruppo di 2720 pazienti affetti da MRC (1376 trattati con candesartan e 1344 con amlodipina).

Nel corso dello studio è stata riscontrata un'incidenza di eventi cardiovascolari simile nei 2 gruppi

(7,2% gruppo candesartan e 7,6% gruppo amlodipina).

Nell'analisi per sottogruppo in base allo stadio di MRC, non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari tra i 2 gruppi negli stadi 1, 2 e 3. Allo stadio 4 il candesartan ha ridotto l'incidenza di eventi cardiovascolari del 55% e di quelli renali dell'81% rispetto all'amlodipina

Tra i pazienti trattati con candesartan, è stato registrato un numero inferiore di casi di diabete di nuova insorgenza tra i soggetti con MRC stadio 3.

Candesartan a dosaggi diversi

In un RCT in doppio cieco, verso controllo attivo, a gruppi paralleli **Burgess E et al. (Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 893–900)** confrontano diversi dosaggi di candesartan in una popolazione di 269 soggetti (età 18-80 anni) con malattia glomerulare non trattata con trattamenti specifici, nefropatia diabetica, nefrosclerosi ipertensiva, proteinuria ≥ 1 g/die in almeno 2 misurazioni nei 6 mesi precedenti al follow-up. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere candesartan 16 mg/die (n=90), 64 mg/die (n=90) o 128 mg/die (n=89) allo scopo di valutare le variazioni della proteinuria misurata nelle 24/h nelle 30 settimane successive alla randomizzazione.

La differenza media nella variazione percentuale della proteinuria 24/h per i pazienti trattati con 128 mg/die rispetto a quelli trattati con 16 mg/die è stata -33,05% (IC 95% da -45,70 a -17,44; $P < 0,0001$). Come outcomes secondari sono stati valutati gli effetti sulla funzione renale, utilizzando come parametri creatininemia, eGFR, pressione arteriosa. E' stato osservato un aumento della creatininemia del 7,85% nel gruppo trattato con 16 mg/die, dell'8,82% in quello trattato con 64 mg/die e del 6,74% in quello trattato con 128 mg/die. Non sono state osservate variazioni significative di eGFR, kaliemia e pressione arteriosa tra i 3 bracci. L'aumento della kaliemia ($K > 5,5$ mEq/L) ha portato all'esclusione dal trial di 11 pazienti (4-4-3).

Conclusioni

Dalle revisioni sistematiche (in alcuni casi con il problema dell'eterogeneità) emerge che l'uso di ACE-i o ARB produce i migliori risultati in termini di riduzione della progressione del danno renale e riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti con nefropatia diabetica ed in pazienti con MRC e proteinuria.

Rispetto alla mono-terapia, l'associazione ACE-i+ ARB riduce significativamente la proteinuria ed il rischio di mortalità in pazienti ipertesi e/o con nefropatia diabetica o non diabetica ma risulta di vantaggio limitato nel migliorare il controllo pressorio; è inoltre scarsamente tollerata con maggiore incidenza di iperkaliemia.

L'associazione ACE-i/ARB con aliskiren produce un miglior controllo della pressione arteriosa, una maggiore riduzione della proteinuria ma un'incidenza superiore di iperkaliemia rispetto alla mono-terapia.

I vari RCT confrontano l'efficacia di un ACE-i e/o di un ARB vs altra terapia anti-ipertensiva e/o placebo; nella maggior parte dei casi si tratta di studi di non inferiorità, alcuni di bassa numerosità campionaria e di breve follow-up e molti non includono pazienti con MRC avanzata. In generale, gli ACE-i/ARB sono efficaci nel controllo pressorio in misura equivalente rispetto ad altri antipertensivi, riducono in modo più significativo la progressione della nefropatia diabetica e la proteinuria.

Nel RCT TRASCEND che include adulti con elevato rischio cardiovascolare ma senza macroalbuminuria, gli effetti del telmisartan sugli outcome renali sono simili al placebo.

In un RCT, il candesartan rispetto all'amlodipina non ha mostrato differenze nella riduzione del

rischio di mortalità per tutte le cause in pazienti ipertesi; nel sottogruppo con MRC, il candesartan ha ridotto significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari e renali solo nei pazienti allo stadio 4. Infine tra i soggetti trattati con candesartan, è stato registrato un numero inferiore di casi di diabete di nuova insorgenza.

Va infine rilevato che in uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, controllato, doppio cieco (**Dick De Zeeuw, Rajiv Agarwal, Michael Amdahl et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet vol 376 November 2010**), condotto su 281 pazienti, paracalcitolo capsule ha ridotto l'albuminuria residua in pazienti nefropatici con diabete di tipo 2, sottoposti a terapia con ACE inibitori o sartanici.

La maggiore riduzione dell'UACR è stata registrata nel sottogruppo di pazienti in trattamento con paracalcitolo 2 mcg/die che avevano un'escrezione di sodio nelle 24h superiore a 178 mmol. Questo studio basato su un end-point surrogato apre interessanti prospettive. E' tuttavia necessario un trial basato su end-point clinici (tempo all'End Stage Renal Disease) per stabilire l'utilità di questo farmaco nel rallentare la progressione della MRC nei diabetici di tipo 2 con albuminuria già in trattamento con farmaci che antagonizzano il sistema renin-angiotensina .

Raccomandazioni

- ♣ Qualora si renda necessario bloccare il sistema renina-angiotensina, iniziare il trattamento con ACE-inibitori (Angiotensin Converting Enzyme) e successivamente sostituirli con gli ARB (Angiotensin Receptor Blocker), se gli ACE-inibitori non sono tollerati.
- ♣ Sugerire di assumere ACE-inibitori o ARB a pazienti diabetici con ACR > 22 mg/g (uomini), o > 30 mg/g (donne), indipendentemente dalla presenza di ipertensione o dallo stadio di MRC.
- ♣ Offrire ACE-inibitori o ARB a pazienti non diabetici con ipertensione e ACR ≥ 265 mg/g (approssimativamente equivalente a PCR ≥ 442 mg/g, o escrezione urinaria di proteine di $\geq 0,5$ g/24 h) indipendentemente dalla presenza o meno di MRC.
- ♣ Offrire ACE-inibitori o ARB a pazienti non diabetici con ACR di ≥ 620 mg/g (approssimativamente equivalente a PCR ≥ 885 mg/g, o escrezione urinaria di proteine ≥ 1 g/24 h), indipendentemente dalla presenza di ipertensione, MRC o malattie cardiovascolari.
- ♣ Offrire a pazienti non diabetici con MRC e ipertensione e ACR a <265 mg/g (approssimativamente equivalente a PCR <442 mg/g, o escrezione urinaria di proteine <0,5 g/24 h) un trattamento anti-ipertensivo a scelta tra quelli raccomandati dalle linee guida NICE sull'ipertensione (linea guida NICE n. 34), per prevenire o rallentare la progressione della MRC.
- ♣ Durante il trattamento con ACE-inibitori o ARB a scopo anti-proteinurico, aumentare gradualmente la dose fino al massimo dosaggio terapeutico tollerato, prima di aggiungere un agente di seconda linea.*

- ♣ Per ottimizzare l'aderenza al trattamento, informare i pazienti sottoposti a trattamento con ACE-inibitori o ARB dell'importanza di:
- raggiungere la dose ottimale tollerata di ACE-inibitori o ARB e
 - monitorare nel frattempo l'eGFR e i livelli di potassio nel sangue per evitare effetti collaterali.

* Le evidenze sono insufficienti per raccomandare l'uso routinario di spironolattone in aggiunta alla terapia con ACE-inibitori o ARB per prevenire o rallentare la progressione della MRC. Questo tema sarà comunque analizzato nel quesito 17.

QUESITO 15

Dopo l'inizio del trattamento con farmaci inibitori del SRAA (Sistema Renina Angiotensina Aldosterone) quali parametri devono essere monitorati e con quale frequenza? (Quali valori-soglia dovrebbero suggerire l'interruzione di trattamenti con inibitori del SRAA?)

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 457

Studi selezionati 22

Studi valutati 3

Potassio

Maddirala S et al. (Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Serum Potassium Levels and Renal Function in Ambulatory Outpatients: Risk Factors Analysis. Am J Med Sci 2008; 336: 330-5) in uno studio di coorte retrospettivo mirano a valutare l'incidenza di iperkaliemia in 971 pazienti ambulatoriali affetti da malattia renale cronica trattati per la prima volta con ACE-I/ ARB.

Il 2,5% dei pazienti (23/931) ha sviluppato iperkaliemia ($\geq 5,5$ mEq/L; ≥ 6 mEq/L in 7 pazienti) con un'incidenza dell'1,2% allo stadio 1 (1/86), dell'1,1% allo stadio 2 (5/469), del 3,1% allo stadio 3 (10/318), del 13,7% allo stadio 4 (7/51). E' stato inoltre osservato che il 7,5% dei pazienti con valori al basale $\geq 5,5$ mEq/L (3/40) ha avuto un aumento $>6,0$ mEq/L. Il diabete non ha influenzato l'incidenza di iperkaliemia

Un altro studio di coorte retrospettivo (**Einhorn LM et al. The Frequency of Hyperkalemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease. Arch Intern Med 2009; 169:1156-62**) mira a valutare l'associazione, in presenza o assenza di MRC, tra trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina e incidenza di iperkaliemia in una coorte di 245.808 veterani con almeno un'ospedalizzazione ed una valutazione della kaliemia nel corso del 2005.

Dall'analisi dei dati relativi a 2.103.422 valutazioni di kaliemia è emerso che, su 66.259 (3,2%) pazienti che hanno sviluppato iperkaliemia, la maggior parte (n=34.937 [52,7%]) era ospedalizzata. Il tasso aggiustato di iperkaliemia è risultato più elevato nei pazienti con MRC che in quelli senza MRC, sia tra i trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina (7,67 vs 2,30 per 100 mesi-paziente; $P < 0,001$) sia tra i non trattati (8,22 vs 1,77 per 100 mesi-paziente; $P < 0,001$). L'OR aggiustato relativo all'associazione tra mortalità ed evento iperkaliemico moderato (potassio $\geq 5,5$ e $< 6,0$ mEq/L) e grave (potassio $\geq 6,0$ mEq/L) è risultato più alto nei pazienti senza MRC (OR 10,32 e 31,64, rispettivamente) vs MRC stadio 3 (OR 5,35 e 19,52, rispettivamente), stadio 4 (OR 5,73 e 11,56, rispettivamente) o stadio 5 (OR 2,31 e 8,02, rispettivamente), con un valore di $P < 0,001$ vs normokaliemia ed assenza di MRC.

Nello studio di **Weinberg JM et al. (Risk of Hyperkalemia in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease Receiving Antihypertensive Therapy. Arch Intern Med 2009;169:1587-94)**, un RCT in doppio cieco, multicentrico, sono stati arruolati 1094 pazienti Afro-americi, di età compresa tra i 18 e i 70 anni, affetti da malattia renale cronica ipertensiva, con valori

di pressione diastolica >95 mmHg e di GFR di 20-65 mL/min/1,73 m² SC. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere, per un periodo di follow-up medio di 3 anni, beta-bloccanti (BB, metoprololo succinato a rilascio prolungato, 50-200 mg/die), un ACE-I (ramipril, 2,5-10,0 mg/die) o un calcio-antagonista (CCB, amlodipina besilato, 5-10 mg/die) per valutare l'incidenza di iperkaliemia per classe di antipertensivi.

Sono state effettuate 6.497 misurazioni dei livelli di potassio e sono stati identificati 80 eventi (occorrenza di una concentrazione di potassio superiore a potassium 5,5 mEq/L) in 51 pazienti.

Verso un GFR >50 mL/min/1,73 m² SC l'HR relativo all'iperkaliemia è stato di 3,61 (IC 95% 1,42-9,18 [P=0,007]) nei pazienti con un GFR di 31-40 mL/min/1,73m² e di 6,81 (2,67-17,35 [P<0,001]) nei pazienti con GFR <30 mL/min/1,73 m². Non è stato riscontrato un aumento del rischio di iperkaliemia per valori di GFR tra 41 e 50 mL/min/1,73 m² SC. L'uso di ACE-I è stato associato ad un maggior numero di episodi di iperkaliemia rispetto a CCB (HR 7,00; 2,29-21,39 [P<0,001]) e BB (HR 2,85; 1,50-5,42 [P=0,001]). L'uso di diuretici ha ridotto del 59% il rischio di iperkaliemia.

Limiti

Potenza dello studio non adeguata a stabilire gli effetti di diverse dosi di ACE-I.

Conclusioni

Sono stati valutati 3 studi che confermano la più elevata incidenza di iperkaliemia nei pazienti con MRC in trattamento con ACE-inibitori /ARB; non si riscontrano indicazioni diverse rispetto alle raccomandazioni delle LG NICE in merito al monitoraggio di questo parametro e della funzione renale in corso di terapia con inibitori del SRAA.

Raccomandazioni

- ♣ Controllare, nei pazienti con MRC, la concentrazione di potassio nel sangue ed eGFR, prima di iniziare la terapia con ACE-inibitori/ARB. Ripetere i controlli 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori/ARB e dopo ogni incremento di dose.
- ♣ Normalmente la terapia con ACE-inibitori/ARB non dovrebbe essere iniziata se la concentrazione di potassio nel sangue è significativamente superiore al normale range di riferimento (di norma >5,0 mmol/l).
- ♣ Qualora l'iperkaliemia dovesse precludere l'utilizzo di ACE-inibitori/ARB, è opportuno valutare, indagare e trattare altri fattori che costituiscono una potenziale causa di iperkaliemia e successivamente ripetere il test della concentrazione di potassio nel sangue.
- ♣ Non ci sono controindicazioni alla prescrizione di ACE-inibitori/ARB in concomitanza con farmaci che costituiscono una potenziale causa di iperkaliemia, ma potrebbe essere necessario monitorare più frequentemente la concentrazione di potassio nel sangue.
- ♣ Interrompere la terapia con ACE-inibitori/ARB se la concentrazione di potassio nel sangue supera 6,0 mmol/l e se sono già state sospese le altre terapie che costituiscono una potenziale causa di iperkaliemia.

- ♣ Dopo l'inizio o l'aumento di dosaggio della terapia con ACE-inibitori/ARB, non modificare la dose né se la riduzione di GFR è $<25\%$ rispetto al valore pre-trattamento, né se l'aumento di creatinina nel sangue è aumentata meno del 30% rispetto al valore pre-trattamento.
- ♣ Se si verifica una brusca riduzione di eGFR, o un sensibile aumento della creatinina nel sangue, ma restano inferiori al 25% (eGFR) o al 30% (creatinina), dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori/ARB o l'incremento del dosaggio, è necessario ripetere il test entro 1-2 settimane. Non modificare le dosi di ACE-inibitori/ARB, se la variazione di eGFR è $<25\%$, o la variazione di creatinina nel sangue è del 30% .
- ♣ Se la variazione di eGFR è $\geq 25\%$ o quella della creatinina nel sangue è $\geq 30\%$:
 - indagare altre cause del deterioramento della funzionalità renale, come ipovolemia o trattamenti concomitanti (es. farmaci antinfiammatori non steroidei – FANS o presenza di stenosi della/delle arteria/e renali)
 - se non sono individuate altre cause di deterioramento della funzionalità renale, interrompere la terapia ACE-inibitori/ARB o ridurre il dosaggio fino alla dose minima precedentemente tollerata e aggiungere, se necessario, un farmaco anti-ipertensivo alternativo.

QUESITO 16

Il rapporto rischio/beneficio degli inibitori del SRAA varia con l'età?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 531

Studi selezionati 43

Studi valutati 0

La ricerca bibliografica ha prodotto solamente studi su soggetti anziani e nessun confronto diretto tra fasce di età differenti. Si riportano pertanto le evidenze della linea guida NICE in cui sono inclusi un solo studio con confronti diretti e due su pazienti anziani.

Evidenze (NICE)

Mortalità per tutte le cause

In un'analisi post-hoc (**Winkelmayr WC, Zhang Z, Shahinfar S et al. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(10): 2210–2217**) del RENAAL trial (N=1513, follow-up medio 3,4 anni) è stata valutata l'influenza dell'età sull'efficacia e la sicurezza del losartan vs placebo in pazienti nefropatici con diabete tipo 1 stratificati per fasce di età: ≤ 57 (N=505), 58-65 (N=587) e >65 (N=421). In questo studio, nonostante mancasse la potenza statistica per valutare l'efficacia del losartan nei tre gruppi, è stata tuttavia analizzata l'interazione tra età e trattamento con losartan per i seguenti outcome: mortalità, iperkaliemia ed eventi avversi, come insufficienza renale acuta. E' importante sottolineare che il paziente più anziano aveva 74 anni e per tale motivo lo studio non dispone di dati su pazienti molto anziani.

Non sono emerse differenze di rischio di mortalità per età nei tre gruppi esaminati ($p=0,695$ corretto per gruppo di trattamento, regione, proteinuria, albumina, creatinina, emoglobina).

In un RCT open-label (**Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T et al. An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertension Research – Clinical & Experimental*. 2005; 28(5):415–423**) condotto su pazienti giapponesi ipertesi con malattia renale (N=141, età: 60-75 anni, follow-up medio: 3,1 anni) è stata comparata l'efficacia di un ARB (candesartan) vs il trattamento ipertensivo convenzionale su eventi cardiovascolari. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla presenza o assenza di precedenti malattie cardiovascolari. Non si sono verificati casi di mortalità nei due gruppi di pazienti senza precedenti di malattie cardiovascolari, trattati con candesartan e con terapia convenzionale. Tra quelli invece con precedenti di malattie cardiovascolari sono stati osservati 4 casi di mortalità nei trattati con candesartan e altri 4 nei trattati con terapia convenzionale.

Stroke

Nello studio di **Nakamura** et al. non sono state riscontrate differenze nell'incidenza di stroke tra pazienti trattati con candesartan o con terapia convenzionale, con o senza precedenti di malattie cardiovascolari.

Infarto del miocardio

Nel RCT di **Nakamura** et al. non sono state osservate differenze nell'incidenza di infarto del miocardio tra pazienti trattati con candesartan o con terapia convenzionale, con o senza precedenti di malattie cardiovascolari.

Insufficienza cardiaca congestizia

Il trattamento con candesartan (4/33) ha ridotto significativamente l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia, rispetto alla terapia convenzionale (13/38, $p < 0,05$) nei pazienti con precedenti di malattie cardiovascolari. Non sono state osservate, invece, differenze tra i due gruppi di trattamento nei soggetti senza precedenti di malattie cardiovascolari (**Nakamura** et al.).

Sopravvivenza a un anno dopo infarto del miocardio acuto

E' stato condotto uno studio di coorte retrospettivo (**Frances CD, Noguchi H, Massie BM et al. Are we inhibited? Renal insufficiency should not preclude the use of ACE inhibitors for patients with myocardial infarction and depressed left ventricular function. Archives of Internal Medicine. 2000; 160(17):2645-2650**) su pazienti >65 anni per valutare la possibilità che il trattamento con un ACE inibitore, dopo le dimissioni ospedaliere a seguito di un infarto del miocardio, aumentasse il tasso di sopravvivenza ad un anno, in soggetti con bassa funzionalità renale (creatinina sierica >3 g/dl, $N=1.582$), rispetto a quelli con migliore funzionalità renale (creatinina sierica ≤ 3 g/dl, $N=19.320$). Lo studio è però limitato dalla mancanza di dati sull'escrezione urinaria di proteine e dalla presenza della sola creatinina sierica come indicatore della funzionalità renale. Nei pazienti con bassa funzionalità renale l'ACE inibitore è risultato associato al 37% di incremento del tasso di sopravvivenza ad un anno (HR 0,63; IC 95% 0,48-0,84), mentre nei pazienti con migliore funzionalità l'incremento è stato del 16% (HR 0,84; IC 95% 0,77-0,92).

Eventi avversi (insufficienza renale acuta o ESRD)

Nello studio di **Winkelmayer** et al. gli eventi avversi occorsi negli anziani non sono stati più numerosi di quelli riscontrati nei più giovani. Nei tre gruppi non sono emerse differenze di incidenza di eventi avversi tra trattati con losartan o con placebo.

Iperkaliemia

Il trattamento con losartan è risultato associato ad un più alto tasso di iperkaliemia in tutte le fasce di età. L'età avanzata, pertanto, non ha incrementato il rischio di iperkaliemia (**Winkelmayer** et al.).

Raccomandazioni

♣ Ove indicato, l'uso degli ACE-inibitori/ARB non dovrebbe essere influenzato dall'età del paziente, dal momento che non esistono evidenze che nei soggetti anziani questi farmaci siano associati ad un maggior rischio di effetti avversi, se usati in modo appropriato.

QUESITO 17

Nei soggetti affetti da malattia renale cronica proteinurica o non proteinurica, la mortalità e il rischio di progressione della malattia possono essere ridotti con spironolattone associato o meno a inibitori del SRAA?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT

Studi reperiti 154

Studi selezionati 11

Studi valutati 8

Non sono stati reperiti studi che abbiano confrontato lo spironolattone con gli inibitori del RAS. Tutti gli studi esaminati (2 revisioni sistematiche e 4 RCT) sono stati condotti su pazienti affetti da nefropatia proteinurica o non proteinurica, in presenza o assenza di diabete, trattati con inibitori del RAS. Viene studiata l'efficacia dello spironolattone o dell'eplerenone associato alla terapia convenzionale verso la terapia convenzionale associata al placebo.

Revisioni sistematiche

Nella revisione di **Bomback et al. (Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. American Journal of Kidney Diseases, Vol 51, No 2 (February), 2008: pp 199-211)** vengono esaminati 4 RCT a gruppi paralleli, 4 RCT crossover, 2 studi piloti e 5 case-serie, ma data l'eterogeneità dei dati disponibili non è stato possibile eseguire un'analisi statistica di dati aggregati. La ricerca bibliografica è stata condotta sulla banca dati MEDLINE e tra gli abstract di congressi nazionali americani tra il 1960-2006. In un totale di 616 pazienti affetti da MRC di grado prevalentemente lieve (eGFR > 60 mL/min), con microalbuminuria, e diabete al 71% è valutata l'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone (MRBs) aggiunti a preesistente terapia con ACEi e/o ARB. L'outcome primario è la variazione dei valori di proteinuria, ma vengono anche valutati incidenza di iperkaliemia, variazioni di pressione arteriosa e eGFR.

Nei pazienti trattati anche con terapia di MRBs la riduzione dei valori di proteinuria varia dal 15% al 54% (nella maggior parte dei casi dal 30% al 40%). Solo in un RCT vengono riportati eventi di iperkaliemia significativi. Vengono inoltre osservate riduzioni significative dei valori di pressione arteriosa (40% dei pazienti) e di GFR (25% dei pazienti).

Limiti dello studio: assenza di metanalisi, eterogeneità dei dati, assenza di rigore nella selezione del disegno degli studi inclusi.

L'altra revisione (**Navaneethan et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. Review. The Cochrane Collaboration**) analizza i dati di 10 studi (RCT e trial controllati quasi-randomizzati) reperiti prevalentemente attraverso una ricerca sistematica condotta sulle banche dati MEDLINE, EMBASE e CENTRAL. In questi studi viene valutata l'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone (MRBs) somministrati in aggiunta a terapia con ACEi e/o ARB verso ACEi e/o ARB e placebo. In un totale di 845 pazienti affetti da malattia renale cronica (stadi 1-4), con albuminuria e proteinuria secondarie a nefropatia diabetica e non diabetica vengono valutati i seguenti outcome: variazioni nei valori di proteinuria, creatinina, eGFR, pressione arteriosa e incidenza di iperkaliemia.

Nei pazienti con trattamento supplementare di MRBs è stata osservata una riduzione significativa nei valori di proteinuria (7 studi, 372 pazienti; Differenza Media -0,80 g, 95% IC -1,27-0,33), e della pressione arteriosa, mentre la funzione renale non ha mostrato variazioni significative. E' stato inoltre constatato un aumento del rischio di iperkaliemia con lo spironolattone (8 studi, 436 pazienti; RR 3,06, 95% IC 1,26-7,41) ma non con l'eplerenone (2 studi, 509 pazienti; RR 1,65, 95% IC 0,66-3,95).

Limiti dello studio: brevi follow-up (da 2 a 20 mesi) e scarsa numerosità campionaria.

RCT

Lo studio di Furumatsu et al. (**Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Triple Blockade on Non-Diabetic Renal Disease: Addition of an Aldosterone Blocker, Spironolactone, to Combination Treatment with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker** *Hypertens Res* 2008; 31: 59–67) è stato condotto su 32 pazienti non diabetici, affetti da nefropatia cronica (concentrazione di creatinina sierica <3,0 mg/dL, o creatinina clearance >30 mL/min/1,73 m²; stadio 1-3 MRC) e con valori di proteinuria >0,5 g/die, in duplice terapia con enalapril (5 mg) e losartan (50 mg) da almeno 12 settimane. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: 16 soggetti sono stati trattati con spironolattone (25 mg/die) oltre alla terapia preesistente; gli altri 16 sono stati assegnati al gruppo del placebo.

Dopo un anno di follow-up è stata osservata una riduzione significativa della proteinuria (58%, p<0,05) e dell'escrezione urinaria di collagene tipo IV (40%, p<0,05) nel gruppo in triplice terapia, a differenza del gruppo di controllo. Non si sono verificate, invece, variazioni nei livelli di creatinemia, potassio e PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), né è stata notata una diminuzione nei valori di pressione arteriosa. Le variazioni di proteinuria riscontrate nel gruppo di trattamento, non possono, però, essere correlate a cambiamenti nella funzionalità renale.

Limiti: studio non in cieco, bassa numerosità campionaria.

(questo studio è tra quelli inclusi nella revisione sistematica di **Navaneethan**)

Mehdi et al. (Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol;20: 2641-2650,2009) hanno condotto un trial randomizzato, controllato, in doppio cieco su 81 pazienti con diabete mellito tipo I o II, ipertensione, albuminuria (urine albumin-to-creatinine ratio ≥ 300 mg/die) e eGFR medio di 64,5 mL/min/1,73m²SC, tutti trattati con lisinopril (80 mg/die), da almeno 3 mesi. I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi per assumere, oltre a lisinopril, un gruppo losartan (50 mg/die nella prima settimana e successivamente 100 mg/die), un altro spironolattone (inizialmente 12,5 mg/die e successivamente 25 mg/die) e l'altro placebo. Dopo un periodo di 52 settimane di follow-up (48 di trattamento e 4 di washout), sono state valute le variazioni in albumina sierica ed urinaria, HbA1c, urea, creatinina, elettroliti e pressione arteriosa.

La sperimentazione ha mostrato una riduzione della UACR del 34,0% nel gruppo trattato con spironolattone (p=0,0007) e del 16,8% ma non significativa (p=0,20) nel gruppo trattato con losartan e anche un incremento della potassiemia in entrambi i gruppi (2 soggetti del gruppo trattato con spironolattone hanno interrotto il trattamento a causa di iperkaliemia). Non ha avuto invece nessun impatto significativo sugli altri parametri, inclusa la pressione arteriosa.

Limiti dello studio: bassa numerosità campionaria, alta percentuale di persi al follow-up, breve periodo di trattamento, sperimentazione condotta su una popolazione prevalentemente costituita da ispanici e afro-americani.

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, crossover, in doppio cieco, **Saklayen et al. (Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized placebo-controlled double blind crossover trial. Journal of Investigative Medicine 56(4):714-719. 2008)** hanno condotto una sperimentazione su un campione di 30 pazienti affetti da nefropatia diabetica con vario grado di proteinuria, già in trattamento con ACEi e/o ARB a dosi da moderate a massimali. I pazienti sono stati randomizzati per essere assegnati al gruppo trattato con spironolattone (dose iniziale 25 mg, dopo 4 settimane 50 mg) o al gruppo del placebo. Dopo questa fase di tre mesi e un intervallo di un mese di washout, ne è seguita una seconda, sempre di tre mesi, in cui è stato somministrato spironolattone ai pazienti che prima avevano ricevuto placebo e placebo a quelli precedentemente assegnati al trattamento.

Il trattamento con spironolattone ha prodotto un incremento del potassio ($p=0,002$) e della creatinina ($p=0,006$) e una riduzione del eGFR ($p=0,0001$), della pressione sistolica ($p=0,01$) e della ratio proteinuria/creatinuria ($p=0,004$).

Limiti dello studio: bassa numerosità campionaria, perdite al follow-up, breve periodo di trattamento.

Uno studio crossover randomizzato controllato (**Tylicki et al. Triple Pharmacological Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Nondiabetic CKD: An Open-Label Crossover Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 52:486-493**), non in cieco, è stato condotto su 18 pazienti con malattia renale cronica non diabetica con proteinuria non nefrosica ed eGFR <45 ml/min/ $1.73m^2$ SC). I soggetti, dopo un periodo di run-in di 8 settimane, durante il quale sono stati trattati con ACEi (cilazapril 5mg), ARB (telmisartan 80 mg) e Idroclorotiazide (12,5 mg), sono stati randomizzati e assegnati a due gruppi con 2 sequenze di trattamento: un gruppo è stato trattato con triplo blocco RAAS con spironolattone (25 mg) per 8 settimane e doppio blocco RAAS (ACEi+ARB) per altre 8 settimane; l'altro con doppio blocco RAAS per 8 settimane e triplo blocco per altre 8 settimane. Nelle successive 8 settimane di follow-up post-sequenza ai pazienti è stato somministrato lo stesso trattamento del periodo di run-in.

Dopo il trattamento con triplo blocco RAAS è stata riscontrata una riduzione dei livelli di proteinuria 24h $>55,37\%$ rispetto al trattamento con doppio blocco ($p=0,01$); così come è stata osservata una maggiore riduzione di indici di danno tubulare e fibrosi (beta-NAG, $P=0,006$, e pro collagene III, $P=0,03$). Non si sono invece verificate significative variazioni nella funzione renale e nei valori di pressione arteriosa.

Limiti: studio non in cieco, bassa numerosità campionaria, breve periodo di trattamento.

Edwards NC et al. (Effect of Spironolactone on Left Ventricular Mass and Aortic Stiffness in Early-Stage Chronic Kidney Disease. A Randomized Controlled Trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:505-12) in un RCT in doppio cieco confrontano l'efficacia dello spironolattone vs il placebo per ridurre la massa del ventricolo sinistro e la rigidità arteriosa negli stadi più bassi della malattia renale cronica. 112 pazienti con MRC al secondo o terzo stadio, in trattamento stabilizzato con ACE-I o ARB da almeno 6 mesi e pressione arteriosa controllata, dopo una fase di run-in con spironolattone (25 mg/die), sono stati randomizzati e allocati a due diversi gruppi di trattamento: un gruppo avrebbe continuato ad assumere spironolattone, l'altro placebo.

Rispetto al placebo, l'uso di spironolattone ha mostrato una maggiore efficacia, statisticamente significativa, relativamente ai seguenti parametri: massa ventricolare sinistra (-14 ± 13 g vs $+3 \pm 11$ g; $p<0,01$), pulse wave velocity ($-0.8 \pm 1,0$ m/s vs $-0.1 \pm 0,9$ m/s; $p<0,01$), augmentation index ($-5,2 \pm 6,1\%$ vs $-1,4 \pm 5,9\%$; $p<0,05$) e distensibilità dell'aorta ($0,69 \pm 0,86 \times 10^{-3}$ mm Hg vs $0,04 \pm 1,04 \times 10^{-3}$ mm Hg; $p<0,01$). Inoltre nei pazienti allocati nel braccio dello spironolattone, rispetto a quelli

assegnati al braccio placebo, è stata osservata una riduzione di pressione arteriosa e di eGFR, differenze statisticamente significative.

Effetti avversi. In 11 pazienti trattati con spironolattone si sono verificati episodi di iperkaliemia. Al termine dello studio, inoltre, nei pazienti trattati con spironolattone sono stati registrati valori di kaliemia leggermente superiori a quelli dei soggetti allocati al placebo ($P < 0,05$).

In uno studio di coorte prospettico (**Effect of Spironolactone on Urinary Protein Excretion in Patients with Chronic Kidney Disease. Renal Failure 2009; 31:928–32.**) Segul et al. indagano l'effetto dello spironolattone sull'escrezione urinaria di proteine in 33 pazienti affetti da CKD con proteinuria manifesta (>300 mg/die) nonostante l'uso regolare di ACE-I e/o ARB da almeno 6 mesi. Dopo 8 settimane è stata osservata una riduzione significativa della proteinuria (47,9%; $p < 0,001$) e della pressione sistolica ($p < 0,004$) e diastolica ($p < 0,001$). È stato inoltre riscontrato un aumento significativo della kaliemia al di sopra di 5,5 mEq/L in sei pazienti (18,2%), tutti affetti da diabete mellito ($p < 0,001$).

Conclusioni

Tutti gli studi presi in considerazione per la stesura delle raccomandazioni LG NICE per questo quesito sono inclusi anche nelle 2 revisioni sistematiche.

Anche gli altri studi reperiti per l'aggiornamento sono di bassa numerosità campionaria, di breve durata e con limiti metodologici e nessuno prende in considerazione la mortalità ed il rischio di progressione della MRC.

Complessivamente tali risultati non consentono di modificare le raccomandazioni delle LG NICE per questo quesito.

Raccomandazioni

- ♣ Il GdL ha osservato che i trial reperiti presentano limiti nel disegno dello studio e hanno follow-up di breve durata ed inoltre sono riportati pochissimi risultati su outcome rilevanti, come eventi cardiovascolari e nessun dato sulla progressione della MRC. Per tale motivo è stato concordato di non formulare raccomandazioni.

- ♣ Il GdL ha osservato che l'iperkaliemia è più frequente in soggetti trattati con spironolattone.

- ♣ Il GdL raccomanda ulteriori studi pragmatici sull'incidenza di effetti collaterali associati all'uso di spironolattone.

QUESITO 18

Nei soggetti affetti da MRC con proteinuria, le statine riducono la proteinuria e il rischio di progressione della malattia?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. E' stato, tuttavia, segnalato un recente RCT, concluso recentemente, con ampia numerosità campionaria (SHARP - Study of Heart and Renal Protection), presentato ufficialmente nel 2010 e pubblicato a giugno 2011, che mostra dati interessanti sull'efficacia dell'ezetimibe e della simvastatina. Le evidenze di questo studio sono state accorpate a quelle del quesito 19, in quanto rispondenti ad entrambi i quesiti.

QUESITO 19

Nei soggetti affetti da MRC con dislipidemia gli agenti ipolipemizzanti riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità confrontati con placebo?

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: revisioni sistematiche, RCT

Studi reperiti 206

Studi selezionati 8

Studi valutati 4

Revisione sistematica

Nei 26 trial randomizzati o quasi randomizzati dell'unica revisione reperita (**Navaneethan S. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane database of systematic reviews (Online), (2009) Number 2, pp.CD007784**) viene valutata l'efficacia delle statine vs il placebo, o di una tipologia di statine vs un'altra in pazienti affetti da malattia renale cronica in fase predialitica. Gli studi sono stati selezionati dalle banche dati MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e sono stati condotti su un totale di 25.017 pazienti affetti da malattia renale cronica a diversi stadi, con esclusione dei trapiantati. Nei pazienti trattati con le statine si osserva una riduzione significativa di colesterolemia totale, LDL e proteinuria.

Si riduce anche il rischio di mortalità, sia per tutte le cause (21 RCT, 18.781 pazienti, RR 0,81, 95% ICI 0,74-0,89), sia per eventi cardiovascolari (20 studi, 18.746 pazienti: RR 0,80; 95% IC 0,70-0,90). Si osserva anche una riduzione di eventi cardiovascolari non fatali (5 studi, 19.363 pazienti; RR 0,75; 95% IC 0,66-0,85).

Non è stato, invece notato nessun impatto significativo sulla clearance della creatinina e nessuna differenza significativa sull'incidenza di rabdomiolisi, incremento di enzimi epatici e abbandono dello studio per eventi avversi tra pazienti trattati e non trattati.

RCT

Nello studio di **Mori TA et al. (The effects of omega-3 fatty acids and coenzyme Q10 on blood pressure and heart rate in chronic kidney disease: a randomized controlled trial. Journal of Hypertension 2009, 27:1863–1872)**, un RCT in doppio cieco, 85 soggetti con MRC non diabetica e

non terminale (stadio 3-4), ipertesi, alcuni dei quali già in trattamento con statine, vengono randomizzati, dopo 2 settimane di run-in, e assegnati a 4 gruppi di trattamento: Acidi Grassi Omega-3 (4 g), Coenzima Q (200 mg), Acidi Grassi Omega-3 + Coenzima Q, o placebo.

Dopo 8 settimane di follow-up è stato osservato che il trattamento con Omega-3 ha ridotto la frequenza cardiaca ($P < 0,0001$), la pressione arteriosa ($P < 0,0001$) e i trigliceridi del 24% ($P < 0,001$).

Non è invece stata notata nessuna influenza su eGFR, albuminuria o proteinuria, colesterolo totale, HDL, LDL, glucosio, insulina o PCR.

Lo studio di **Colhoun H et al. (Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: An Analysis From the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)). Am J Kidney Dis. 2009 54:810 -819** consiste in una sottoanalisi dello studio CARD condotto su 2838 pazienti diabetici con e senza MRC conclamata ma con anamnesi negativa per eventi cardiovascolari. I soggetti sono stati randomizzati e assegnati a due gruppi: uno è stato trattato con atorvastatina (10 mg), l'altro con placebo.

Dopo un follow-up medio di 3,9 anni, in una sottopopolazione di 970 pazienti affetti da malattia renale cronica al terzo stadio, è stata osservata, nel braccio del trattamento attivo, una significativa riduzione del 42% di eventi cardiovascolari maggiori e del 61% di stroke.

Complessivamente all'atorvastatina è stato associato un modesto miglioramento di eGFR (0,18 mL/min $P = 0,01$) leggermente più evidente (0,38 mL/min. $P = 0,02$) in una sottopopolazione di pazienti con albuminuria già patologica al basale. Non è emerso invece nessun effetto sulla comparsa di albuminuria nei soggetti normoalbuminurici al basale, né di regressione dell'albuminuria in quelli già albuminurici.

Ridker PM, et al hanno eseguito un'analisi secondaria (**Ridker PM**, et al, Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the **JUPITER** (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 23;55(12):1266-73) sui dati dello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), un trial randomizzato, controllato, in doppio cieco, condotto per valutare l'efficacia della rosuvastatina nella prevenzione primaria in assenza di malattie cardiovascolari in soggetti con colesterolo LDL < 130 mg/dl e proteina C reattiva ≥ 2 mg/l. In questa analisi secondaria sono stati confrontati gli esiti cardiovascolari e di mortalità tra pazienti con valori iniziali di eGFR < 60 ml/min/1,73 m SC, rispetto a quelli con eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m SC.

Sono stati riscontrati tassi di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m SC, rispetto a quelli con eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m SC (HR: 1,54; IC 95%: 1,23- 1,92, $p = 0,0002$). Il trattamento con rosuvastatina è risultato associato, nei soggetti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m SC, ad una riduzione del 45% di rischio di infarto del miocardio, ictus, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa, mortalità per causa cardiovascolare (HR: 0,55; IC 95%: 0,38-0,82, $p = 0,002$) e del 44% di riduzione di mortalità per tutte le cause (HR: 0,56; IC 95%: 0,37-0,85, $p = 0,005$).

La riduzione mediana dei valori di colesterolo LDL e di proteina C reattiva e di effetti collaterali associati all'uso di rosuvastatina sono risultati simili nei pazienti con e senza MRC. A 12 mesi di follow-up è stato inoltre osservato un miglioramento marginale dei valori mediani di eGFR nei soggetti allocati alla rosuvastatina, rispetto al gruppo del placebo.

Lo studio di **Holdass H. et al (AURORA study group)**. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis

patients. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;22(7):1335-41) è un'analisi post hoc sullo studio AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events), un trial multicentrico randomizzato, controllato, in doppio cieco, condotto su pazienti dializzati, per valutare l'efficacia della rosuvastatina nella riduzione del rischio di eventi cardiaci. Nell'analisi post hoc la stessa efficacia è stata valutata nel sottocampione di pazienti diabetici. In 731 soggetti diabetici dializzati i tradizionali fattori di rischio come colesterolo LDL, fumo, pressione arteriosa non sono risultati associati allo sviluppo di eventi cardiaci (morte cardiaca, infarto non fatale del miocardio). All'inizio del follow-up solo l'età e l'alta sensibilità alla proteina C reattiva costituivano fattori di rischio indipendenti per eventi cardiaci. Nello studio primario nei soggetti dializzati il trattamento con rosuvastatina è risultato associato ad una riduzione non significativa del 16,2 di rischio di eventi cardiaci (HR 0,84; IC 95%: 0,65-1,07); sebbene non siano state riscontrate differenze nell'incidenza totale di ictus, nel gruppo dei trattati è stato osservato un numero maggiore di ictus emorragici (12 versus 2 ictus, rispettivamente; HR, 5,21; IC 95% 1,17-23,27). Nello studio secondario il trattamento con rosuvastatina ha ridotto significativamente il tasso di eventi cardiaci del 32% nei pazienti diabetici (HR 0,68; IC 95%: 0,51- 0,90).

Lo SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (**Baigent C et al for the SHARP investigators: *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; published online june 9. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3***) è un RCT in doppio-cieco iniziato nel 2003 e concluso nell'agosto 2010.

9270 pazienti di età > 40 anni, con MRC (3023 in dialisi e 6247 con MRC pre-dialitica) senza precedenti episodi di infarto del miocardio o interventi di rivascolarizzazione coronarica, sono stati randomizzati a trattamento con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs placebo e vs simvastatina 20 mg/di (4:4:1); dopo un anno i pazienti trattati con sola simvastatina sono stati randomizzati di nuovo ai trattamenti ezetimibe/simvastatina 10/20 mg o placebo; follow-up medio 4,9 anni.

I pazienti con MRC pre-dialitica avevano eGFR $26,6 \pm 13$ ml/min/1,73m² SC (stadio 3=37%; stadio 4=41 % e stadio 5=20%)

Outcome principale: eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, IMA, stroke ischemico e qualsiasi intervento di rivascolarizzazione); outcome renale principale: end stage renal disease (dialisi o trapianto)

La riduzione media di LDL di 0,85 (SE 0.02) mmol/l ha prodotto una riduzione del rischio di eventi aterosclerotici maggiori del 17% (RR 0,83; IC 95% 0,74-0,94; p<0,0022); anche se l'analisi del sottogruppo in dialisi non evidenzia benefici significativi e la riduzione dell'LDL è minore rispetto al sottogruppo non in dialisi (0,6 vs 0,96 mmol/l), non c'è evidenza statistica di eterogeneità fra pazienti non in dialisi ed in dialisi. La riduzione di IMA non-fatale o morte coronarica (RR 0,92; 95% CI 0,76-1,11) e di mortalità vascolare globale (RR 0,93; 0,80-1,07; p=0,30) è non significativa. E' significativa la riduzione del rischio di stroke ischemico (RR 0,72; 0,57-0,92; p=0,0073) e di procedure di rivascolarizzazione coronarica (RR 0,73; 0,59-0,90; p=0,0027).

Considerando la bassa compliance terapeutica (2/3), gli autori ipotizzano che la piena adesione alla terapia potrebbe ridurre il rischio di eventi aterosclerotici maggiori di un quarto e previene 30-40 eventi ogni 1000 pazienti trattati per 5 anni.

Non è stato evidenziato nessun effetto significativo sulla progressione della malattia renale: RR 0,97 (IC 95% 0,89-1,05).

La terapia con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg risulta sicura (miopatia, tossicità epatica e biliare, mortalità non vascolare); in particolare dopo un anno di terapia non è stata riscontrata una maggiore incidenza di cancro (RR 0,99; IC 95% 0,87-1,13).

Lo studio è sostenuto da Merck & Co e da Schering Plough Corporation.

Conclusioni

La revisione sistematica di **Navaneethan** analizza i 26 studi in predialisi presi in considerazione nella revisione sistematica sulle statine nella MRC di Strippoli del 2008 e sulla quale si basano già le raccomandazioni delle LG NICE.

L'unico RCT in pazienti con MRC 3-4 stadio che prende in considerazione gli omega-3 è di breve durata e di bassa numerosità campionaria ed evidenzia una riduzione del 24% solo dei trigliceridi, ma nessun effetto sul GFR e sulla proteinuria (**quesito 18**).

La sottoanalisi dello studio CARDS (atorvastatina 10 mg vs placebo) nel gruppo di pazienti con MRC 3° stadio, diabetici e con anamnesi negativa per eventi cardiovascolari evidenzia un modesto miglioramento del eGFR e nessuna influenza sull'albuminuria (**quesito 18**); rispetto al **quesito 19**, oltre alla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori evidenzia un effetto delle statine vs placebo sul rischio di stroke.

I risultati preliminari dello studio SHARP confermerebbero l'effetto positivo delle statine sul rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica (**quesito 19**), (anche nei pazienti in dialisi a differenza dei trial precedenti (AURORA, 4D) **ELIMINARE** senza influenzare significativamente la progressione dell'insufficienza renale (**quesito 18**). Nei pazienti in dialisi, anche se era evidente una riduzione del rischio dello stesso ordine di quella riscontrata nei pazienti in pre-dialisi, non si raggiungeva la formale significatività statistica e il problema andrà ulteriormente analizzato in analisi combinate dei pazienti in dialisi inclusi nello SHARP e dello studio AURORA.

Raccomandazioni

QUESITO 18

♣ Le prove reperite in merito a questo quesito sono insufficienti a sostenere l'efficacia della terapia con statine per la riduzione di proteinuria o la progressione della MRC. Questo è stato esplicitato in una nota alle raccomandazioni del quesito 19, relativo alle statine.

QUESITO 19

♣ La terapia con statine e la combinazione simvastatina – ezetimibe per la prevenzione primaria* di malattie cardiovascolari dovrebbe essere utilizzata in soggetti con MRC allo stesso modo in cui si utilizza in soggetti senza MRC e dovrebbe essere basata sulle tabelle di rischio esistenti per pazienti con e senza diabete. Bisogna tener conto che le tabelle di rischio di Framingham non sono applicabili in soggetti con MRC. Per quanto concerne l'uso di statine per la prevenzione primaria di malattie cardiovascolari in soggetti con MRC, è opportuno seguire le istruzioni dello *Study of Heart and Renal Protection (SHARP)* pubblicato in: Baigent C., Landry M. Study of heart and renal protection. *Kidney International* (2003); 63: S207-S210. Tutti i pazienti con $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$ devono essere considerati ad alto rischio di eventi cardiovascolari in quanto hanno un rischio almeno raddoppiato rispetto agli individui con $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ SC (Go AS et al., *N Engl J Med* 2004;351:1296-30).

♣ Offrire le statine a soggetti con MRC per la prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari

indipendentemente dai valori dei lipidi basali.

- ♣ Non ci evidenze sufficienti per raccomandare l'uso di statine, associate o meno a ezetimibe, nella prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari in pazienti in trattamento dialitico cronico.

* Le prove a supporto dell'uso routinario di statine per la prevenzione o il rallentamento della progressione della MRC sono insufficienti.

QUESITO 20

Le terapie antiaggreganti e anticoagulanti riducono la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da MRC?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Sono stati reperiti pochi studi che esaminano efficacia e sicurezza delle terapie antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipiramidolo, inibitori della glicoproteina IIb, IIIa) in pazienti con MRC non in ESRD. Non sono stati pubblicati invece studi che valutano l'efficacia delle terapie anticoagulanti (warfarin) per prevenire mortalità ed eventi cardiovascolari in pazienti con MRC.

Mortalità per tutte le cause

Clopidogrel vs placebo

In un'analisi post-hoc in doppio cieco (Keltai M, Tonelli M, Mann JFE et al. **Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: Impact of clopidogrel. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007; 14(2):312–318**) del *Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Event RCT* (CURE, N=12.253, follow-up medio 9 mesi), è stata valutata l'efficacia del clopidogrel vs il placebo in pazienti con differenti livelli di disfunzione renale e sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST. A tutti i pazienti è stata anche somministrata l'aspirina. Non sono state osservate differenze nell'incidenza di mortalità tra pazienti trattati con clopidogrel e quelli trattati con aspirina, né con GFR <64 ml/min 1,73 m² SC, né con GFR 64-81,2 ml/min 1,73 m² SC.

Aspirina vs nessuna prescrizione di aspirina

Tre studi di coorte hanno valutato l'efficacia dell'aspirina sulla mortalità in pazienti con MRC. In uno di questi (Krause MW, Massing M, Kshirsagar A et al. **Combination therapy improves survival after acute myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2004; 26(6):715–725**), condotto su soggetti dimessi dall'ospedale a seguito di infarto del miocardio (MI) acuto (N=1342; 9,8 mesi di follow-up) e in un altro (Keough RMT, Kiberd BA, Dipchand CS et al. **Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005; 46(5):845–855**) su pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) (N=5549; 2 anni di follow-up) non è emersa associazione tra trattamento con aspirina e mortalità nei pazienti con MRC lieve (GFR 60-80 ml/min 1,73 m² SC) o moderata (GFR 30-59 ml/min 1,73 m² SC). Nei soggetti con ACS e GFR <30 ml/min 1,73 m² SC, l'uso di aspirina è stato associato ad un incremento significativo di rischio di mortalità. Nei pazienti con MI e GFR 15-29 ml/min 1,73 m² SC, trattati con aspirina, è stata osservata, invece, una riduzione significativa di mortalità.

Nel terzo studio (Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH et al. **The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44(8):1587–1592**) il trattamento con aspirina, in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia dell'arteria coronarica

(N=6427, 1 anno di follow-up), ha ridotto significativamente il rischio di mortalità a un anno nei soggetti con CrCl <30 ml/min.

Nessuna prescrizione di terapie antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidina)

In uno studio di coorte (Gibney EM, Casebeer AW, Schooley LM et al. **Cardiovascular medication use after coronary bypass surgery in patients with renal dysfunction: A National Veterans Administration study.** *Kidney International.* 2005; 68(2):826–832) è stata valutata l'efficacia della non-prescrizione di antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidina) sulla mortalità, a sei mesi dalle dimissioni ospedaliere, in uomini con MRC (N=19.411) che dovevano essere sottoposti a innesto di bypass aortocoronarico (CABG). La non-prescrizione di antiaggreganti è risultata associata ad un incremento significativo di odds di mortalità.

Morte cardiovascolare

Clopidogrel vs placebo

Nell'analisi post-hoc di **Keltai** et al. nei pazienti con GFR <64 ml/min 1,73 m² SC, o tra 64 e 81,2 ml/min 1,73 m² SC, non è stata osservata nessuna differenza di mortalità cardiovascolare tra trattamento con clopidogrel e quello con placebo.

Morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, o stroke

Clopidogrel vs placebo

Nello studio di **Keltai** et al. il trattamento con clopidogrel ha ridotto significativamente il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, o stroke nei pazienti con GFR 64-81,2 ml/min 1,73 m² SC, mentre non è risultato efficace nella riduzione di questi outcome nei soggetti con GFR <64 ml/min. 1,73 m² SC.

Sanguinamento

Clopidogrel vs placebo

Nei soggetti con MRC, sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST (studio di **Keltai** et al.) e GFR <64 o tra 64 e 81,2 ml/min 1,73 m² SC, il trattamento con clopidogrel rispetto al placebo non ha determinato rischio di vita, né di maggiore sanguinamento.

Raccomandazioni

- ♣ Offrire terapie antiaggreganti ai soggetti con MRC per la prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari. La MRC non costituisce una controindicazione alla somministrazione di basse dosi di aspirina, ma è necessario tener conto che nei soggetti con MRC, che assumono più farmaci antiaggreganti, aumenta il rischio di emorragie minori.

QUESITO 21

La riduzione farmacologica dell'uricemia con allopurinolo, agenti uricosurici (probenecid, sulfinpirazone), rasburicasi (urato ossidasi) diminuisce la morbilità e la mortalità negli adulti affetti da MRC con iperuricemia?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che, fino al momento stabilito come limite per la ricerca bibliografica (31 dicembre 2009), non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE.

Non ci sono, pertanto, evidenze che i farmaci utilizzati per ridurre l'iperuricemia diminuiscano la morbilità e la mortalità nei soggetti adulti con MRC. Sono stati, però, portati recentemente ad un convegno i dati di un piccolo RCT (**Kao M.P. et al. Abstract 14498:Allopurinol Reduces Both Left Ventricular Hypertrophy and Endothelial Dysfunction in Cardiorenal Patients. Circulation. 2010; 122:A14498**), i cui risultati sembrano dimostrare una riduzione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro (IVS) in pazienti con MRC, trattati con allopurinolo.

Conclusioni

Non sono disponibili evidenze sufficienti (studi basati su end-point clinici) a raccomandare il trattamento dell'iperuricemia asintomatica in soggetti con MRC.

Raccomandazioni

- ♣ Non esistono prove sufficienti a raccomandare l'uso routinario di farmaci che riducono l'acido urico in soggetti con MRC e iperuricemia asintomatica.

QUESITO 22

Quali sono gli esiti sfavorevoli associati a ematuria microscopica isolata e sue modalità di gestione nei soggetti affetti da MRC?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Sviluppo della proteinuria

E' stato reperito un *case serie* prospettico (Yamagata K, Takahashi H, Tomida C et al. **Prognosis of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in men. High prevalence of IgA nephropathy among proteinuric patients found in mass screening. *Nephron.* 2002; 91(1):34–42**) in cui è stato valutato il declino della funzionalità renale in 404 uomini giapponesi con ematuria microscopica isolata, confermata (+1, risultato della striscia reattiva; >5 RBC/hpf, risultato del microscopio), identificati in uno screening di massa tra il 1983 e il 1996 a Hitachi in Giappone. Durante un follow-up, della durata media di 6,35 anni, il 9% dei pazienti con ematuria microscopica asintomatica, ha sviluppato proteinuria.

Riduzione della funzionalità renale

Nello studio già menzionato è stato riscontrato un deterioramento della funzionalità renale (creatinina nel sangue >2,0 mg/dl) dello 0,7%, durante il follow-up, nei soggetti con ematuria asintomatica. E' stato calcolato un tasso di deterioramento della funzionalità renale per ematuria asintomatica del 3,0% in 10 anni.

Raccomandazioni

- ♣ Quando è necessario differenziare l'ematuria microscopica persistente, in assenza di proteinuria, dall'ematuria transitoria, considerare due strisce reattive su tre una conferma di ematuria persistente microscopica.
- ♣ In presenza di ematuria microscopica persistente, con o senza proteinuria, dovrebbero essere eseguite indagini tempestive per l'individuazione di eventuali tumori maligni dell'apparato urinario, nelle classi di età a rischio.
- ♣ Se l'ematuria da isolata diventa associata a proteinuria > 05. UP/UCr, la competenza deve essere rapidamente nefrologica perchè si tratta di una nefrite che deve essere diagnosticata con precisione.
- ♣ L'ematuria microscopica persistente, in assenza di proteinuria, dovrebbe essere controllata annualmente con ripetuti test per ematuria, proteinuria/albuminuria, tasso di filtrato glomerulare (GFR) e monitoraggio della pressione sanguigna, finché l'ematuria persiste.*

* L'uso di farmaci anticoagulanti non deve far cambiare tale approccio.

QUESITO 23

Quando e con quale frequenza dovrebbero essere testati i livelli di calcio, vitamina D, fosfati e ormone paratiroideo intatto nei soggetti affetti da MRC?

Per l'aggiornamento dei quesiti 23, 24 e 25, relativi ai disturbi delle ossa e ai disordini minerali, il Comitato Promotore ha ritenuto opportuno avvalersi esclusivamente delle:

Evidenze e Raccomandazioni della Linea Guida KDIGO: Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD).

Nella linea guida è citato lo studio di Levin et al. (Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. **Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71:31–38**), in cui è stata descritta la prevalenza di valori di calcio, fosforo e iPTH (PTH intatto) anomali, attraverso un'analisi trasversale su 1800 pazienti del nord d'America con MRC stadio 3-4 (Study to Evaluate Early Kidney Disease). I valori di fosforo e calcio iniziavano a diventare anomali quando il GFR scendeva al di sotto di 40 ml/min per 1,73 m² SC e rimanevano stabili fino a che non raggiungevano valori inferiori a 20 ml/min per 1,73 m² SC. I livelli di iPTH risultavano alti nel 12% dei pazienti con un GFR >80 ml/min per 1,73 m² SC e nel 60% di quelli con GFR <60 ml/min per 1,73 m² SC.

Risultati simili sono stati riportati dal Kidney Education and Evaluation Program, un programma di screening sponsorizzato dalla National Kidney Foundation (Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC et al. **Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Am J Kidney Dis 2008; 51: S56–68**).

Viene inoltre menzionato un altro grande studio di coorte prospettico - The Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease Study - condotto su pazienti dializzati incidenti (Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC et al. **Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1650–1658**) in cui le analisi di laboratorio vengono frequentemente ripetute. A sei mesi dall'inizio della dialisi i valori medi di calcio e di fosforo risultano aumentati (calcio: da 9,35 mg/dl a 9,51 mg/dl; fosforo: da 5,23 mg/dl a 5,43 mg/dl).

Un altro studio di coorte prospettico condotto in tre fasi (DOPPS I:1996-2001; DOPPS II: 2002-2004; DOPPS III: 2005-2007) su 25.588 pazienti emodializzati (Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. **Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2008; 52:519–530**) fornisce una visione globale sui valori anomali di calcio (aggiustato per albumina), fosforo e PTH. Modelli di sopravvivenza hanno identificato categorie con minor rischio di mortalità per calcio (da 8,6 a 10,0 mg/dL), Ca(Alb) (da 7,6 a 9,5 mg/dL), fosforo (da 3,6 to 5,0 mg/dL), e PTH (da 101 a 300 pg/mL). I rischi di mortalità più elevati sono invece stati osservati in livelli di calcio >10,0 mg/dL, di fosforo >7,0 mg/dL e di PTH > 600 pg/mL e nei pazienti con combinazioni di categorie ad alto rischio di calcio, fosforo e PTH.

Non esistono dati che mostrano miglioramenti degli outcome relativi ai pazienti. Possono comunque

essere forniti dei suggerimenti in merito alla frequenza delle analisi di laboratorio. Il clinico dovrebbe basarsi sulla presenza e sulla dimensione delle anomalie e sul tasso di progressione della malattia renale. Per coloro che vengono trattati per CKD-MBD la frequenza dovrebbe essere stabilita dalla necessità di monitorare l'efficacia del trattamento e i suoi effetti avversi.

Sebbene le definizioni di insufficienza e deficienza di vitamina D siano variabili, nella maggior parte degli studi si definisce deficienza la presenza di valori di 25(OH)D (calcidiolo) < 10 ng/ml (25nmol/l) e insufficienza la presenza di valori ≥ 10 ma < 20-32 ng/ml (50-80 nmol/l) (**Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. J Nutr 2005; 135: 317–322**) (**Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2008; 15: 489–494**).

In diversi studi è stata osservata un'associazione tra deficienza di vitamina D (valori di 25(OH)D <10 o 15 ng/ml (<25 o 37 nmol/l)) e diverse patologie (**Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. Semin Dial 2005; 18: 266–275**) (**Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. N Engl J Med 2005; 352: 515–516**). È stata anche riscontrata un'associazione tra bassi livelli di 25(OH)D e mortalità sia nella popolazione generale (**Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. Adv Exp Med Biol 2008; 624: 31–42**) (**Simon JA. Review: vitamin D supplementation decreases all-cause mortality in adults and older people. Evid Based Med 2008; 13: 47**), sia in soggetti con MRC (**Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. Kidney Int 2007; 72:1004–1013**). È stato pubblicato un RCT in cui si mostra che l'assunzione di vitamina D riduce il cancro nella popolazione generale (**Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1586–1591**). Non esistono tuttavia dati che dimostrano che livelli normali di 25(OH)D riducano la mortalità.

In alcuni studi condotti su pazienti con MRC, livelli bassi di 25(OH)D sono risultati associati agli stadi più alti della malattia (**Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71:31–38**) (**Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. Am J Nephrol 2004; 24: 503–510**) (**LaClair RE, Hellman RN, Karp SL et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. Am J Kidney Dis 2005; 45: 1026–1033**). Al contrario nello Study to Evaluate Early Kidney Disease (**Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007; 71:31–38**) non è stata riscontrata alcuna relazione tra livelli di calcidiolo e stadi di MRC. Sempre dai risultati dello stesso studio è emerso che gli individui di colore hanno livelli più bassi di calcidiolo e più alti di PTH rispetto ai bianchi (**Gutierrez OM, Isakova T, Andress DL et al. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in Blacks with chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 73: 956–962**). Poiché non esistono dati che dimostrano che la presenza di MRC alteri i livelli ottimali di calcidiolo è opportuno stabilire se e quando testare i livelli di calcidiolo sulla base delle esigenze del paziente.

L'interpretazione dei valori biochimici ed ormonali nella diagnosi del CKD-MBD richiede la

comprensione del tipo di analisi, la precisione, la variabilità delle analisi, la maneggevolezza del campione e le normali variabilità dopo i pasti diurni, stagionali. In considerazione delle variabilità del campione e biologiche, il Gruppo di Lavoro ha ritenuto opportuno suggerire di basare le decisioni su una serie di valutazioni, piuttosto che su un'unica valutazione.

Il prodotto matematico calcio-fosforo (Ca x P) ha un utilizzo limitato nella pratica clinica, poiché è in gran parte determinato dal fosforo e non fornisce informazioni supplementari ai singoli valori (**Ketteler M, Brandenburg V, Jahnhen-Dechent Wet al. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 673–677**) (**O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. Kidney Int 2007; 72: 792–796**). La valutazione del fosforo è generalmente valida e riproducibile, ma i valori sono soggetti a variazioni diurne e posteriori ai pasti e nei soggetti dializzati la variabilità dipende dal periodo interdialitico in cui si effettua la valutazione (**Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2008; 52:519–530**).

Raccomandazioni

♣ Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di calcio, fosforo, iPTH e dell'attività della fosfatasi alcalina a partire dalla MRC stadio 3.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5D, è ragionevole basare la frequenza del monitoraggio di calcio, fosforo e PTH sierici sulla presenza e l'entità delle alterazioni e sulla velocità di progressione del MRC.

Intervalli ragionevoli di monitoraggio potrebbero essere:

- nella MRC stadio 3: per calcio e fosforo sierici, ogni 6–12 mesi; per l'iPTH, sulla base dei livelli basali e sulla progressione della MRC;
- nella MRC stadio 4: per calcio e fosforo sierici, ogni 3–6 mesi; per l'iPTH, ogni 6–12 mesi;
- nella MRC stadio 5, compreso 5D: per calcio e fosforo sierici, ogni 1–3 mesi; per l'iPTH, ogni 3–6 mesi;
- nella MRC stadio 4–5D: per l'attività della fosfatasi alcalina, ogni 12 mesi, con maggiore frequenza in presenza di elevati livelli di iPTH.

Nei pazienti con MRC in trattamento per CKD–MBD, o nei pazienti in cui siano state individuate delle anomalie biochimiche, è ragionevole aumentare la frequenza delle misurazioni per monitorare l'andamento dei parametri biochimici, l'efficacia della terapia e gli effetti collaterali.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5D, si suggerisce di misurare i livelli di 25(OH)D (calcidiolo) e di ripetere la misurazione sulla base dei valori basali e degli interventi terapeutici. Si suggerisce di correggere gli stati di deficit e insufficienza di vitamina D usando le strategie di trattamento raccomandate per la popolazione generale.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5D, si raccomanda di basare le decisioni sull'andamento dei parametri di laboratorio piuttosto che sul singolo dato di laboratorio, tenendo conto di tutte le raccomandazioni sul CKD–MBD.

- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5D, si suggerisce di valutare insieme i singoli valori di calcio e fosforo per guidare la pratica clinica, piuttosto che la formula matematica del prodotto calcio-fosforo (Ca X P).

QUESITO 24

Quali sono i rischi e i benefici dell'uso di bifosfonati nella prevenzione dell'osteoporosi nei soggetti affetti da MRC?

Evidenze e Raccomandazioni della Linea Guida KDIGO: Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)

Nella popolazione generale l'efficacia dei bifosfonati per la riduzione delle fratture ossee è stata mostrata in studi con follow-up di 5 anni.

La somministrazione orale può causare un'irritazione gastrointestinale; quella endovena provoca una reazione acuta con febbre, leucopenia e dolori alle ossa. In pazienti con deficienza di vitamina D trattati con bifosfonati è stata osservata un'incidenza di ipocalcemia (**Whitson HE, Lobaugh B, Lyles KW. Severe hypocalcemia following bisphosphonate treatment in a patient with Paget's disease of bone. Bone 2006; 39: 954–958**) (**Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV et al. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. Endocr Pract 2006; 12: 48–53**).

Effetti avversi dei bifosfonati possono essere: osteonecrosi della mandibola, infiammazione oculare, fibrillazione atriale, ulcerazione esofagea, dolori alle ossa, sindrome nefrosica. Bisogna sottolineare che tutti gli studi sperimentali che hanno evidenziato una riduzione di fratture in pazienti con osteoporosi, trattati con bifosfonati, hanno avuto un follow-up di 5 anni ed esiste un dibattito sulla possibilità che il trattamento a lungo termine possa provocare un'eccessiva inibizione della formazione ossea. Sono anche stati riportati casi di fratture anomale e la biopsia dell'osso non ha mostrato strati ossei decalcificati. In un piccolo studio condotto a Singapore (**Goh SK, Yang KY, Koh JS et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. J Bone Joint Surg Br 2007; 89:349–353**) e a New York (**Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. N Engl J Med 2008; 358:1304–1306**) è emerso un più alto rischio di fratture subtrocanteriche. Tuttavia studi osservazionali a 10 anni non hanno evidenziato una maggiore incidenza di fratture (**Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Longterm Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296: 2927–2938**).

Non esistono trial clinici condotti su pazienti con MRC stadio 3-5; questi pazienti sono stati appositamente esclusi dagli RCT che valutavano il trattamento dell'osteoporosi. Tuttavia, poiché l'esclusione era determinata dalla misurazione della creatinina sierica, alcuni pazienti classificati mediante l'eGFR negli stadi 3-5 della MRC, sono stati casualmente arruolati. In questi studi sono stati esclusi i pazienti con PTH elevato e quelli con altre anomalie biochimiche del CKD-MBD. Sono state eseguite delle analisi post hoc su sottogruppi di pazienti arruolati nei trial che valutavano l'efficacia del trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati.

Miller et al. (Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. J Bone Miner Res 2005; 20: 2105–2115) hanno effettuato una metanalisi di 9 trial in cui veniva indagato il risedronato per il trattamento dell'osteoporosi. Gli studi primari erano condotti su donne anziane che, per lo più, presentavano un'insufficienza

renale (stimata con il metodo Cockcroft e Gault) correlata all'età. Erano però escluse le pazienti con valori di creatinina sierica 1,1 volta superiore ai normali limiti. 4071 donne (età media 77 anni) sono state classificate allo stadio 3 della MRC, 573 (età media 83 anni) allo stadio 4. Nelle pazienti con MRC, trattate con risedronato, è stata osservata una riduzione del tasso di fratture vertebrali e un miglioramento della densità ossea simile a quelle con eGFR >80 ml/min per 1,73 m². Non sono state tuttavia osservate differenze tra le pazienti con MRC stadio 4, trattate con risedronato, rispetto a quelle a quelle assegnate al placebo nella densità ossea del collo del femore. In questo studio non vengono menzionati i tassi delle fratture non vertebrali, anche se questi dati sono inclusi negli studi primari. Questo studio fornisce delle evidenze di bassa qualità sull'efficacia del risedronato in donne anziane con MRC - stadio 3 - correlato all'età, mentre per lo stadio 4 le evidenze sono deboli, anche perché le pazienti non presentano le classiche anomalie ossee osservate generalmente nelle pazienti allo stadio 4.

Un'alta analisi post hoc di trial sul trattamento dell'osteoporosi è stata pubblicata da **Jamal et al. (Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. J Bone Miner Res 2007; 22: 503–508)**. In questo caso è stata valutata l'efficacia di un altro bifosfonato: l'alendronato. Come nello studio precedente, i trial primari erano stati disegnati con l'intenzione di escludere le donne con malattia renale, ma data l'età avanzata molte pazienti avevano un eGFR da lievemente a moderatamente basso. Solo 20 donne sono state classificate nello stadio 4 e sono state escluse tutte quelle con valori anomali di calcio, PTH e ALP. Di conseguenza i soggetti non presentavano le medesime caratteristiche dei pazienti con CKD-MBD. Gli autori dello studio hanno osservato nelle donne con eGFR <45 ml/min per 1,73 m² SC un miglioramento nel BMD e una riduzione di rischio di fratture simile a quelle con un eGFR superiore. In realtà l'analisi di questo sottogruppo non ha una potenza adeguata per rilevare benefici relativi alle fratture. Lo studio viene classificato con una bassa qualità per la scarsa numerosità campionaria e perché non vengono menzionate le perdite al follow-up.

Per i pazienti con MRC stadio 3 che hanno già sviluppato le anomalie del CKD-MBD, in particolare l'iperparatiroidismo non esistono evidenze, poiché, come già detto, nei maggiori RCT che hanno valutato i bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi questi pazienti sono stati esclusi. Pertanto i benefici delle terapie non possono essere estesi ai soggetti in cui iniziano a manifestarsi le anomalie biochimiche. Il Gruppo di Lavoro (LG KDIGO) suggerisce il trattamento già concordato (calcitriolo o analoghi della vitamina D) per l'iperparatiroidismo. Per i pazienti in cui l'iperparatiroidismo è stato corretto, il GFR è stabile e il rischio di frattura supera il potenziale rischio a lungo termine di basso ricambio osseo, può essere presa in considerazione la terapia con bifosfonati. Questi comunque possono ridurre le fratture solo in quei pazienti che presentano un aumento del riassorbimento osseo. Pertanto il Gruppo di Lavoro raccomanda di considerare la possibilità, ove attuabile, di una biopsia ossea.

E' attualmente sconosciuta l'efficacia a lungo termine dei bifosfonati nei pazienti con MRC stadi 3-5 con le anomalie biochimiche del CKD-MBD. Il Gruppo di Lavoro non ne ha pertanto consigliato l'uso routinario, soprattutto alla luce dei problemi legati alla sicurezza.

Un piccolo studio (**Lu KC, Yeung LK, Lin SH et al. Acute effect of pamidronate on PTH secretion in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1221–1227**) condotto su 12 dializzati trattati con pamidronato ha mostrato

una riduzione di calcio sierico e un aumento di PTH. In un abstract presentato da **Amerling et al. (Amerling R, Harbord N, Winchester JF et al. Bisphosphonate use in chronic kidney disease associated with adynamic bone disease. Abstract from the ISN Nexus Symposium on the Bone and the Kidney, 12–15 October 2006, Copenhagen, Denmark. International Society of Nephrology (ISN): Brussels, Belgium, 2006, p. 33)** si riferisce che in pazienti con MRC, stadio 2-5, trattati con aledronato è stato osservato un basso ricambio osseo e assenza di assorbimento di tetraciclina. Pertanto i bifosfonati potrebbero causare la malattia adinamica dell'osso nei pazienti con CKD-MBD e soprattutto in quelli allo stadio 5D in cui è più alta la prevalenza di basso ricambio osseo (28%).

Non esistono prove che i bifosfonati siano dannosi per i pazienti con MRC stadi 4-5. Potenzialmente potrebbero essere efficaci per quelli con bassa densità ossea, elevato ricambio osseo e PTH e minerali ben controllati.

Raccomandazioni

- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 1–2 con osteoporosi e/o elevato rischio di frattura, identificato secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Salute, si raccomanda il trattamento come nella popolazione generale.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3 con PTH nell'intervallo di normalità e con osteoporosi e/o elevato rischio di frattura, identificato secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Salute, si raccomanda il trattamento come nella popolazione generale. Si sconsiglia il trattamento al di sotto di al di sotto dei 30-35 ml/min/1.73m² SC.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3 con le alterazioni biochimiche del CKD–MBD e una ridotta BMD e/o fratture patologiche si suggerisce che la scelta della terapia debba tenere conto dell'entità e della reversibilità delle alterazioni biochimiche e della progressione della MRC oltre che di una eventuale biopsia ossea.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 4–5D con le alterazioni biochimiche del CKD–MBD e una ridotta BMD e/o fratture patologiche, si suggerisce l'esecuzione di una biopsia ossea prima di iniziare una terapia con farmaci ad azione inibitoria sul riassorbimento osseo.
- ♣ Ricordare che l'eliminazione dei bifosfonati è prevalentemente renale, che sono citati casi di nefrotossicità e che espongono al rischio di osso adinamico.

QUESITO 25

Quale tipo, se necessario, di vitamina D o analogo dovrebbe essere somministrato ai soggetti affetti da MRC?

Evidenze e Raccomandazioni della Linea Guida KDIGO: Clinical practise guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)

Stadi 3-5 della MRC

La vitamina D (colecalfierolo, ergocalciferolo, calcitriolo, calcidiolo- 25(OH)D) e analoghi della vitamina D (dossercalciferolo, paricalcitol, alfacalcidolo, falecalcitriolo, 22-ossacalcitriolo) vengono usati negli stadi 3-5 e 5D della MRC per migliorare l'omeostasi minerali anomala e ridurre il rischio di sviluppare forme di HPT (iperparatiroidismo) progressivo.

L'insufficienza di vitamina D è comune nei pazienti affetti da malattia renale cronica. E' stato recentemente condotto uno studio post-hoc sul Vitamin D, Calcium, Lyon Study II da **Kooienga et al. (Kooienga L, Fried L, Scragg R et al. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. Am J Kidney Dis 2009; 53: 408–416)** per valutare l'impatto del colecalfierolo 800UI più calcio 1200 mg giornalieri versus placebo sui parametri biochimici. In un campione di 610 donne francesi anziane 288 avevano un eGFR > 60 ml/min per 1,73 m²SC, 222 tra 45 e 59 ml/min per 1,73 m² SC e 100 < 45 ml/min per 1,73 m²SC. Livelli di 25-idrossivitamina D (25OHD) <15ng/ml erano presenti nell'88% di donne del primo gruppo, nell'86% del secondo e nell'89% del terzo. In tutti i gruppi di diversi livelli di funzionalità renale trattati con colecalfierolo 800UI più calcio 1200 mg, sono stati osservati aumenti dei livelli basali di 25(OH)D a sei mesi. Inoltre si è verificata una riduzione ≥30% di iPTH a sei mesi nel 50% di donne trattate, a tutti i livelli di eGFR, rispetto al 6-9% di quelle assegnate al placebo (P<0,001). In questo studio, però, è impossibile valutare l'efficacia di calcio e vitamina D separatamente, poiché i due trattamenti vengono somministrati in combinazione.

Uno studio osservazionale (**Zisman AL, Hristova M, Ho LT et al. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. Am J Nephrol 2007; 27: 36–43**) ha evidenziato una normalizzazione dei livelli medi di 25(OH)D in pazienti con MRC stadi 3 e 4, dei livelli di 25(OH)D <30ng/ml e di PTH, mediante trattamento con ergocalciferolo. I livelli di PTH sono diminuiti significativamente nei pazienti allo stadio 3 e in quelli allo stadio 4 hanno mostrato un trend di riduzione.

Recentemente un trial clinico controllato che paragonava il paricalcitol con l'ergocalciferolo (**Csaba P, Kovesdy, Jun L. Lu, Sandra M. Malakauskas et al. Paricalcitol Versus Ergocalciferol for Secondary Hyperparathyroidism in CKD Stages 3 and 4: A Randomized Controlled Trial. Am J Kidney Dis 2011 Aug 30. [Epub ahead of print] doi: 10.1053/j.ajkd.2011.06.027**) ha rilevato che il paricalcitol è più efficace dell'ergocalciferolo per ridurre i livelli PTH nei pazienti con MRC allo stadio 3 e 4 con deficienza di vitamina D (25-OH vit D <30 ng/ml). In questo studio monocentrico su una popolazione con una preponderanza di maschi, l'ergocalciferolo è stato somministrato alle dosi consigliate da KDIGO con aggiustamenti finalizzati a riportare a valori di 25-OH vit D >30ng/ml. Rimane da verificare in studi policentrici se il paricalcitol manifesta la stessa superiorità rispetto ad altri schemi di dosaggio o altri target di correzione dei livelli di 25-OH vit D o rispetto ad altri agenti nei pazienti con MRC e insufficienza o deficienza di vitamina D.

Calcitriolo e analoghi

Istomorfometria ossea

In due studi è stata valutata l'efficacia del calcitriolo e suoi analoghi sull'istologia dell'osso negli stadi 3-5 del MRC.

In uno studio del 1988 (**Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol vs. placebo in patients with predialysis chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 929–936**) è disponibile la biopsia ossea per 30 pazienti al baseline e per 28 dopo 8 mesi di trattamento con calcitriolo o placebo. Il tasso medio di formazione ossea appare significativamente diminuito nel gruppo del calcitriolo e aumentato in quello del placebo, con una differenza significativa tra i due gruppi. Al termine dello studio circa il 25% dei pazienti trattati con calcitriolo presenta una bassa formazione ossea (patologia dell'osso adinamico); il calcitriolo ha diminuito il ricambio osseo. Nessun paziente però ha sviluppato osteomalacia. Segni di fibrosi sono rimasti solo in 4 delle biopsie dei pazienti trattati con calcitriolo e in tutte quelle del gruppo assegnato al placebo. La mineralizzazione media, valutata con MLT e il volume dell'osso sono normali in entrambi i gruppi. Complessivamente il calcitriolo si è mostrato efficace nel trattamento dell'osteite fibrosa.

Nello studio di **Hamdy et al. (Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidolo on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. BMJ 1995; 310: 358–363)**, pubblicato nel 1995, sono state praticate biopsie ossee a 176 pazienti al baseline e a 134 dopo il trattamento con alfacalcidolo o placebo. Nell'articolo non vengono riportati cambiamenti relativi all'intero gruppo del placebo rispetto all'intero gruppo dei pazienti trattati con alfacalcidolo. Sebbene vengano eseguite misurazioni precise per gran parte delle biopsie, la presentazione non consente una valutazione critica dei risultati. Il 32% delle biopsie dei pazienti trattati con alfacalcidolo mostrano un miglioramento dell'osteite fibrosa, mentre nell'11% delle biopsie appaiono peggioramenti nello sviluppo di patologia dell'osso adinamico. Nel gruppo del placebo il 3% delle biopsie ha mostrato miglioramenti e il 13% peggioramenti (6% sviluppo della patologia dell'osso adinamico e il resto peggioramento dell'osteite fibrosa). E' stato osservato un miglioramento dell'osteite nei pazienti trattati con alfacalcidolo e un peggioramento in alcuni di quelli trattati con placebo. Il volume medio dell'osso non ha mostrato cambiamenti significativi in nessuno dei due gruppi.

End point biochimici

Il paracalcitolo capsule ha mostrato, in tre studi clinici di fase 3 (**Coyne D, Acharya M, Qiu P. Et al. Paracalcitol capsules for treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 43:877-890**), randomizzati e controllati verso placebo, in 220 pazienti con malattia renale cronica stadio 3 e 4 con iperparatiroidismo secondario, di ridurre ($p < 0,001$) i livelli di iPTH e dell'ALP specifica dell'osso (b-ALP) con una lieve tendenza a valori di calcio più alti e con un impatto minimo sul bilancio del fosforo e sulla funzionalità renale.

Il dossercalciferolo (**Coburn JW, Maung HM, Elangovan L et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. Am J Kidney Dis 2004; 43: 877–890**) comparato al placebo ha evidenziato, sempre in pazienti allo stadio 3-5, un trend di aumento dei livelli di calcio, un aumento significativo del prodotto calcio-fosforo e una riduzione significativa dell'ALP ($P < 0,001$) e del PTH.

Nello studio di **Nardal and Dahl**, che ha valutato l'efficacia del calcitriolo rispetto al placebo in 30 pazienti con MRC stadio 3-5, il PTH è diminuito significativamente nei soggetti trattati con calcitriolo rispetto al baseline e al gruppo del placebo.

Nel corso di due anni di trattamento, il PTH non è aumentato nei pazienti trattati con alfacalcidolo mentre ha subito un aumento del 126% nei pazienti trattati con placebo (P alfacalcidolo-placebo <0.001) nello studio di **Hamdy et al.**, condotto su pazienti con MRC stadio 3-5. I livelli di calcio sono invece diminuiti significativamente nel gruppo del trattamento attivo e il prodotto calcio-fosforo ha mostrato un trend di aumento. Anche i livelli di ALP hanno subito una riduzione significativa.

Eventi avversi

Si sono verificati due casi (2%) di ipercalcemia (>2,62 mmol/l) dei pazienti trattati con paricalcitololo (**Coyne et al.**), rispetto allo 0% di quelli trattati con placebo (P=0,237), mentre l'incidenza di iperfosfatemia è risultata simile nei due gruppi. Il prodotto calcio-fosforo è risultato superiore a 4,44 nmol²/l² per due volte consecutive nel 12% del gruppo del trattamento attivo e nel 6% del gruppo del placebo (P=0.161).

Nello studio di **Coburn et al.** non sono state riscontrate differenze significative nella percentuale di casi di ipercalcemia (>2,67 mmol/l - 4%), nè di quelli di iperfosfatemia nei due gruppi di trattamento (dossercalciferolo e placebo). Tra i pazienti trattati con dossercalciferolo sono stati osservati 8,5% di casi con valori di fosforo sierico >5,0 mg/dl e 2,6% con valori >6,00 mg/dl, vs 6,5% e 0,5% riscontrati nel gruppo del placebo: le differenze non sono però risultate statisticamente significative. Comunque dopo 24 settimane di trattamento i livelli di fosforo e quelli del prodotto calcio-fosforo erano più elevati nel gruppo del trattamento attivo, mentre quelli di calcio non presentavano differenze significative. Un paziente trattato con dossercalciferolo ha dovuto interrompere due volte il trattamento a causa di ipercalcemia e in un altro è stata osservata, dopo 24 settimane di trattamento, una soppressione di iPTH con valori <150 pg/ml. Le dosi di dossercalciferolo sono state ridotte in 3 pazienti con valori bassi di iPTH.

Nello studio di **Hamdy et al.** del 1995 episodi di ipercalcemia (>10,5 mg/dl) sono occorsi nel 14% dei pazienti trattati con alfacalcidolo vs il 3% di quelli trattati con placebo (P<0,005).

Durante il trattamento con calcitriolo (**Nordal e Dahl**) 8 pazienti hanno sviluppato ipercalcemia, mentre nel gruppo del placebo non sono stati osservati casi di ipercalcemia.

Stadio 5D della MRC

End point specifici per MRC

Non sono stati condotti RCT su pazienti con MRC, che abbiano valutato gli effetti della vitamina D, calcitriolo o analoghi della vitamina D sugli outcome più strettamente connessi al paziente (mortalità, fratture, qualità della vita, ospedalizzazioni, outcome cardiovascolari). Tuttavia sono stati pubblicati recentemente studi osservazionali retrospettivi in cui si conclude che il trattamento con vitamina D può migliorare la sopravvivenza dei pazienti dializzati (**Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. Kidney Int 2007; 72:1004–1013; Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006; 70: 771–780; Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1115–1125; Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. Kidney Int 2006; 70: 1858–1865).**

In un altro studio osservazionale (**Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med 2003; 349: 446–456**) condotto su un'ampia coorte di oltre 60.000 pazienti è stato valutato il trattamento di un derivato della vitamina D, il paricalcitol, verso quello con calcitriolo e il primo ha mostrato maggiore efficacia dell'altro in termini di sopravvivenza ($P < .0001$) In questo studio è stata inoltre valutata anche la mortalità in un sottogruppo di pazienti che passava dal trattamento con paracalcitolo al trattamento con calcitriolo e viceversa. La sopravvivenza, a due anni, dei pazienti che erano passati da calcitriolo a paracalcitolo era del 73% mentre quella dei pazienti che erano passati da paracalcitolo a calcitriolo era del 64% ($p=0,04$) statisticamente significativo. In un altro studio di osservazione (**Deborah G Dobrez, Angelo Mathes, Michael Amdahl et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 1174-1181**) il paracalcitolo ha ridotto la frequenza e la durata delle ospedalizzazioni ma questi risultati, come quelli sulla mortalità, devono essere confermati in un trial clinico controllato.

Peraltro queste conclusioni non sono state confermate da un altro studio sul dossercalciferolo (**Tentori, 2003**), né dalla più recente analisi DOPPS (**Tentori F, Albert JM, Young EW et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 963–972**).

E' necessario sottolineare che gli autori di questi studi evidenziano diversi potenziali confondenti e che i risultati non sono omogenei.

Calcificazioni vascolari

Le calcificazioni vascolari sono state valutate in un RCT (**Baker LR, Muir JW, Sharman VL et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1986; 26: 185–191**) in cui si esamina il calcitriolo vs il placebo. Nelle radiografie di mani, torace, bacino e piedi dei pazienti dei due gruppi non sono state osservate differenze nello sviluppo di CAC o di calcificazioni vascolari di mani, piedi o bacino. Comunque le calcificazioni vascolari sono state valutate solo in quei pazienti (di cui non è esplicitato il numero) che non presentavano patologie ossee nelle radiografie. Inoltre l'idrogeno di alluminio è stato utilizzato come fosfato di controllo, i livelli di calcio dialisato erano 1,65 mmol/l e casi di ipercalcemia erano frequenti tra i pazienti.

Non esistono pertanto evidenze sufficienti per formulare delle conclusioni.

Istologia dell'osso

Dagli studi che hanno valutato le biopsie ossee di pazienti con MRC stadio 5D emerge un'associazione tra il trattamento con calcitriolo o analoghi della vitamina D e si osserva un miglioramento dell'osteite fibrosa e della mineralizzazione e una riduzione del ricambio osseo.

Calcitriolo e suoi analoghi

Nello studio di **Baker et al. (Baker LR, Muir JW, Sharman VL et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1986; 26: 185–191)**, in cui è stata valutata

l'efficacia del calcitriolo vs il placebo, sono state eseguite 54 biopsie al baseline e 20 dopo 12-57 mesi di follow-up. Il ricercatore ha suddiviso le biopsie in diverse categorie: normali, osteomalacia, osteite fibrosa e osteodistrofia mista. Non è stato effettuato il test alle tetracicline, per cui pazienti classificati normali potevano soffrire di patologia dell'osso adinamico. La maggior parte dei pazienti era positiva al test alla colorazione specifica per l'alluminio. Al termine del follow-up non sono emersi miglioramenti del ricambio osseo in nessuna delle biopsie. E' stato osservato un ricambio osseo troppo elevato (da normale a osteite fibrosa) nel 50% dei pazienti allocati nel gruppo placebo e nel 10% di quelli trattati con calcitriolo. Un ricambio troppo basso (da normale a osteomalacia) riscontrato nel gruppo del trattamento attivo (30%), non è stato invece osservato nel gruppo del placebo. La mineralizzazione ha subito un peggioramento nel 40% dei pazienti trattati con placebo e nel 30% di quelli trattati con calcitriolo.

End point biochimici

Il trattamento con calcitriolo o analoghi della vitamina D è efficace per la riduzione dei livelli di PTH e ALP, ma può aumentare i livelli di calcio e fosforo.

Vitamina D

Non sono disponibili prove che dimostrino che la vitamina D sia efficace per aumentare i livelli di 25(OH)D in pazienti dializzati. E' stato reperito un solo studio non controllato in cui viene somministrato un trattamento orale con 25(OH)D₃ a pazienti emodializzati. In questo studio i livelli di b-ALP migliorano verso i normali range dopo 6 mesi e anche i livelli di PTH, calcio e fosforo migliorano verso i range KDOQI. Si osserva inoltre una scarsa incidenza di eventi avversi.

Il paracalcitolo capsule ha mostrato, in tre studi clinici di fase 3 (**Coyne D, Acharya M, Qiu P. Et al. Paracalcitol capsules for treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 43:877-890**), randomizzati e controllati verso placebo, in 220 pazienti con malattia renale cronica stadio 3 e 4 con iperparatiroidismo secondario, di essere ben tollerato e di ridurre efficacemente i livelli di iPTH ($p < 0,001$), con minimo impatto sui livelli di calcio, sul bilancio di fosforo e sulla funzionalità renale. In tale studio paracalcitolo ha determinato una riduzione significativa ($p < 0,001$) dell'ALP specifica dell'osso (b-ALP).

Calcitriolo e suoi analoghi

Il calcitriolo risulta efficace per la soppressione del PTH in pazienti dializzati rispetto al placebo nello studio di **Baker et al.**, ma il calcio aumenta.

In un altro studio (**Hayashi M, Tsuchiya Y, Itaya Y et al. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis: a randomized prospective multicentre trial. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2067-2073**) in cui il calcitriolo è comparato al maxacalcitolo (disponibile in Giappone), il PTH si riduce significativamente in entrambi i gruppi, mentre il calcio aumenta significativamente e si osserva un trend di aumento dei fosfati.

Nello studio di **Sprague et al. (Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol vs. calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2003; 63:1483-1490)** pazienti con MRC stadio 5D sono randomizzati e assegnati a due diversi trattamenti: calcitriolo e paricalcitol. Sono state somministrate dosi di calcitriolo-paricalcitol di 1:4, che sono state invertite ogni 4 settimane, per ottenere migliori risultati nella soppressione del PTH. I livelli di PTH sono

significativamente diminuiti in entrambi i bracci e al termine dello studio in circa il 60% dei pazienti la riduzione era stata $\geq 50\%$. Casi di ipercalcemia isolata e/o di valori del prodotto Calcio Fosforo >75 isolati sono occorsi nel 68% dei pazienti trattati con calcitriolo e nel 64% di quelli trattati con paricalcitololo (NS). Il paricalcitololo ha ridotto gli episodi sostenuti di ipercalcemia e/o alto prodotto calcio-Fosforo. Infatti gli stessi episodi si sono verificati in serie di due o quattro misure successive rispettivamente nel 38% (due misure successive) e nel 18% (quattro misure successive) dei pazienti trattati con paricalcitololo e rispettivamente nel 50% ($P=0.034$) e 33% ($P=0.008$) dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di iperfosfatemia è risultata simile nei due gruppi. Un'analisi secondaria di questo studio ha anche mostrato nei pazienti trattati con paricalcitololo una riduzione più rapida di PTH, minore incidenza di ipercalcemia e minore aumento del prodotto calcio-fosforo.

Studi sperimentali (**Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. Kidney Int 2003; 63(Suppl 85): S83–87**) sui più recenti analoghi della vitamina D (22-ossacalcitriolo, dossecalciferolo, paricalcitololo e falecalcitriolo) mostrano simile efficacia dose-equivalente nella soppressione del PTH e minore attività calcemica e fosfatemica.

Nello studio di **Baker et al.** i valori medi di ALP sono risultati più bassi nel gruppo trattato con calcitriolo, rispetto a quelli trattati con placebo, mentre nello studio di **Hayashi et al.** non sono state osservate differenze nei valori di b-ALP nei due gruppi (calcitriolo e massacalcitololo).

Simili conclusioni sono state riportate in una recente metanalisi (**Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2007; 147: 840–853**) in cui sono state valutate le risposte ai composti della vitamina D in pazienti con MRC. In questa revisione non sono emerse differenze dei livelli di APL totale tra la somministrazione endovena vs la terapia orale di vitamina D, né tra la terapia intermittente vs quella giornaliera.

Eventi avversi

Nello studio di **Baker et al.** il 16% dei pazienti trattati con calcitriolo e il 5% di quelli allocati nel gruppo del placebo ha interrotto il trattamento a causa di ipercalcemia. È stato sottoposto a paratiroidectomia il 13 % dei pazienti trattati con calcitriolo (5 pazienti per iperplasia della paratiroide) e il 5% di quelli trattati con placebo (1 paziente con adenoma della paratiroide e 1 con iperplasia della paratiroide).

Nello studio di **Hayashi et al.** sono stati riscontrati valori di calcio $>11,5$ mg/dl nel 5% del gruppo trattato con massacalcitololo e nel 2% del gruppo allocato al calcitriolo, mentre livelli di fosforo $>6,1$ mg/dl sono stati registrati rispettivamente nel 68% vs 64%. Non si sono verificate interruzioni dei trattamenti a causa di eventi avversi.

Valori di calcio $>11,5$ mg/dl e/o del prodotto calcio-fosforo $>6,05$ mmol^2/l^2 sono stati osservati nel 68% del gruppo del paricalcitololo vs il 64% di quello del calcitriolo (studio di **Sprague et al.**).

Raccomandazioni

♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5 non in dialisi, il livello ottimale di PTH non è noto. Tuttavia, si suggerisce di valutare *in primis* l'eventuale iperfosforemia, ipocalcemia e deficit di vitamina D nei

pazienti con livelli di PTH intatto (iPTH) superiori alla norma.

E' ragionevole correggere tali anomalie con uno o tutti questi provvedimenti: ridurre l'apporto alimentare di fosforo, somministrare chelanti del fosforo, supplementi di calcio e/o vitamina D.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5 non in dialisi, in cui i livelli sierici di PTH siano in progressivo aumento e rimangano persistentemente superiori alla norma nonostante la correzione dei fattori modificabili, si suggerisce la terapia con calcitriolo o analoghi della vitamina D.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 5D, si suggerisce di mantenere i livelli di iPTH in un intervallo tra circa due e nove volte* il limite superiore della normalità.

Si suggerisce l'inizio o la variazione sollecita della terapia in caso di marcate variazioni (sia aumento che diminuzione) dei livelli di PTH per evitare il peggioramento dei livelli di PTH al di fuori dell'intervallo consigliato.

*L'intervallo 2-9 andrebbe interpretato in base al tipo di dosaggio di PTH utilizzato.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 5D e livelli di PTH elevati o in aumento, si suggerisce di somministrare calcitriolo, o analoghi della vitamina D, o calcimimetici, o la combinazione di calcimimetici e calcitriolo o analoghi della vitamina D per ridurre i livelli di PTH.

- E' ragionevole che la scelta del farmaco iniziale per ridurre i livelli di PTH sia basata sui livelli di calcemia e fosforemia e gli altri aspetti del CKD–MBD.

- E' ragionevole che la dose dei chelanti del fosforo sia aggiustata al fine di evitare che il trattamento per il controllo del PTH determini livelli di fosforemia e calcemia fuori dal loro intervallo di riferimento.

- Si raccomanda di ridurre o sospendere la terapia con calcitriolo o gli analoghi della vitamina D nei pazienti con ipercalcemia.

- Si raccomanda di ridurre o sospendere la terapia con calcitriolo o gli analoghi della vitamina D nei pazienti con iperfosforemia.

- Si suggerisce di ridurre o sospendere la terapia con calcimimetici nei pazienti con ipocalcemia, considerando la severità, le terapie concomitanti, i segni e sintomi clinici.

- Si suggerisce di ridurre o sospendere la terapia con calcitriolo o analoghi della vitamina D e/o calcimimetici se i livelli di PTH risultano inferiori a due volte il limite superiore della normalità.

♣ Nei pazienti con MRC stadio 3–5D con iperparatiroidismo (HPT) severo resistente alla terapia medica/farmacologica si suggerisce la paratiroidectomia.

QUESITO 26

Quali chelanti del fosforo, se necessario, dovrebbero essere somministrati ai soggetti affetti da MRC?

Questo quesito non è presente nella linea guida NICE, ma è stato aggiunto su richiesta di tutto il GdL, in occasione della prima riunione plenaria.

Banche dati consultate: Cochrane, Medline, Embase

Studi inclusi: Revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali

Studi reperiti 705
Studi selezionati 74
Studi estratti 24

Revisioni sistematiche

Sevelamer vs altri chelanti del fosforo vs placebo

La revisione sistematica di **Tonelli M et al. (Systematic review of clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 22:2856-66;2007)** include RCT pubblicati fino al gennaio 2007 che confrontano il sevelamer-HCl vs altri farmaci chelanti del fosforo o vs placebo in pazienti adulti in dialisi (emodialisi e dialisi peritoneale): 10 studi (totale 2991 pazienti) valutano l'efficacia e 31 (totale 4085 pazienti) la sicurezza. La durata del follow-up varia da 4 settimane a 45 mesi.

Il trattamento con sevelamer-HCl ha mostrato minore efficacia nel controllo della fosforemia (0,12 mmol/l; IC 95% 0,05–0,19) e un rischio minore di ipercalcemia (21% più basso; 95% IC 13–29) e di calcificazioni cardiovascolari rispetto ai sali di calcio, ma comporta un peggioramento dell'acidosi metabolica. Non ci sono evidenze che riduca la mortalità per tutte le cause, la mortalità CV, il rischio di ospedalizzazione, la frequenza di malattia ossea sintomatica o migliori la qualità di vita.

Non ci sono pertanto evidenze di miglioramento di rilevanti outcome clinici che giustificano l'uso estensivo di sevelamer in considerazione anche dell'elevato costo, in pazienti dializzati.

Lo studio è sponsorizzato da ente nazionale.

Sevelamer vs sali di calcio

La revisione sistematica di **Jamal SA et al. (The effects of calcium-based vs. non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 24:3168-3174;2009)** include 8 RCT (2873 soggetti) che confrontano sevelamer-HCl con sali di calcio (calcio carbonato e calcio acetato) in pazienti in emodialisi o in malattia renale cronica pre-dialitica, per valutare la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare e le calcificazioni coronariche.

Dalla metanalisi emerge nei trattati con sevelamer-HCl una maggiore riduzione sia di mortalità per tutte le cause (32%; RR 0,68; IC 95% 0,41-1,11), sia di mortalità cardiovascolare (RR 0,85, IC 95% 0,35-2,03), ma nessuna differenza statisticamente significativa. Nella valutazione delle calcificazioni coronariche è risultata una differenza nello score di calcio dal baseline al termine del follow-up di -76,35 (IC 95% -158,25-5,55) per i pazienti randomizzati a sevelamer-HCl rispetto a quelli randomizzati a sali di calcio.

Lo studio è sponsorizzato da industria farmaceutica.

Sali di calcio vs sevelamer-HCl vs lantanio carbonato vs placebo

Nella revisione di **Navaneethan SD, et al. (*Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controller trials. Am J Kidney Dis* 54:619-37;2009)** sono stati selezionati 40 RCT pubblicati fino ad aprile 2009 che confrontano diversi chelanti del fosforo (sali di calcio, sevelamer-HCl, lantanio carbonato) tra loro o con placebo su un totale di 6406 pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (stadio 3-5).

Nessun chelante del fosforo migliora la sopravvivenza dei pazienti con MRC (solo nel DCOR Study si registra una mortalità inferiore nel sottogruppo di età >65 anni) (10 trial; 3,079 pazienti; RR 0,73; 95% IC 0,46-1,16).

Sia il calcio che il sevelamer si sono mostrati efficaci nel ridurre la fosforemia in confronto al placebo, ma rispetto ai sali di calcio è stata osservata una superiorità terapeutica significativa del sevelamer (2 trial; 90 pazienti; WMD -1,41 mg/dL; 95% IC -2,52 -0,29).

E' stata osservata una minore incidenza di ipercalcemia con sevelamer-HCl vs sali di calcio (RR 0,47, IC 0,36-0,62) e con lantanio vs CaCO₃ (RR 0,08, IC 0,02-0,32); i livelli di calcemia a fine trattamento sono risultati significativamente inferiori nei pazienti trattati con sevelamer (WMD -0,35 mg/dl) e con lantanio (WMD -0,45 mg/dl).

E' inoltre emersa una maggiore soppressione di secrezione del PTH (parathyroid hormone) con sevelamer-HCL vs sali di calcio (WMD 55,57 pg/ml) e con lantanio vs placebo (WMD 83 pg/ml), e livelli di colesterolo totale significativamente più bassi con sevelamer (WMD -20,55 mg/dl; IC -29,15 -11,96).

Disturbi gastrointestinali sono più frequentemente attribuiti al sevelamer-HCl. Con lo stesso trattamento si osserva, invece, una riduzione significativa di colesterolemia, mentre sono variabili gli effetti sulle calcificazioni vascolari. In un RCT dopo 2 anni di trattamento non è stato riscontrato accumulo di lantanio nel tessuto osseo dei pazienti, né tossicità simile a quella provocata dall'alluminio.

RCT

Calcio carbonato vs sevelamer

In un RCT in aperto (**Braun J. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. Clinical nephrology, 2004 Aug. Volume 62, Number 2, pp. 104-15**), dopo due settimane di washout dai chelanti del fosforo, 114 pazienti dializzati sono stati randomizzati e assegnati a due gruppi di trattamento (59 calcio carbonato, 55 sevelamer), per controllare variazioni di fosfatemia, calcio, prodotto calcio-fosforo e lipidi e per valutare il grado di calcificazione coronarica e le eventuali variazioni nel corso del follow-up. Per tale valutazione 108 soggetti sono stati sottoposti a Electron Beam Tomography (EBT).

Dopo 52 settimane di trattamento nei pazienti trattati con sevelamer è stata riscontrata una riduzione della fosfatemia (-0,580,68 mmol/l) simile a quella dei pazienti trattati con calcio carbonato (-0,520,50 mmol/l; p=0,62).

Il trattamento con calcio carbonato ha prodotto maggior ipercalcemia rispetto a quello con sevelamer (19% vs 0%; p <0,01) e ha soppresso iPTH nella maggior parte dei pazienti, mentre il trattamento con sevelamer ha determinato una riduzione significativa (p <0,01) di colesterolo totale (-1,2 +/-0,9 mmol/l, -24%) ed LDL (-1,2 +/-0,9 mmol/l, -30%).

Nei pazienti trattati con calcio carbonato è emerso un aumento significativo di calcificazione coronarica

(mediana +34%; $p < 0,01$) e aortica (mediana +32%; $p < 0,01$), diversamente dai pazienti trattati con sevelamer. Questi ultimi hanno inoltre richiesto dosaggi più elevati e sono stati più soggetti a episodi di dispnea rispetto ai trattati con calcio carbonato.

Calcio acetato vs sevelamer

Lo studio di Ferramosca E. (**Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. American Heart Journal, (2005 May) Volume 149, Number 5, pp. 820-5**) è un RCT in aperto, condotto su 108 pazienti dializzati da almeno 6 mesi. I soggetti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamenti (54 calcio acetato e 54 sevelamer) per il controllo dell'iperfosfemia e per valutare la progressione della calcificazione coronarica e confrontare gli effetti su controllo del profilo lipidico, omocisteina e marker dell'infiammazione.

Dopo un anno, la calcificazione coronarica è significativamente progredita nei soggetti trattati con calcio acetato ($P < 0,001$), mentre è sostanzialmente rimasta invariata nei trattati con sevelamer ($P = NS$). Il trattamento con sevelamer ha ridotto i livelli di colesterolo totale ($P < 0,0001$), colesterolo LDL ($P < 0,0001$), apolipoproteina B ($P < 0,0001$), beta2-microglobulina ($P = 0,018$) e proteina C reattiva ($P < 0,002$) ed aumentato quelli di colesterolo HDL ($P = 0,036$), a differenza del trattamento con calcio acetato che non ha prodotto variazioni nei livelli di concentrazione di lipoproteina sierica, nonostante in questo gruppo i soggetti facessero maggiormente ricorso all'uso di statine (46% vs 22%; $P < 0,05$). È stata osservata una differenza significativa nelle variazioni dal baseline dei livelli di colesterolo totale e LDL, apolipoproteina B e proteina C reattiva tra i 2 gruppi ($P < 0,01$).

Calcio acetato/magnesio carbonato (CaMg) e sevelamerHCl

Il trial randomizzato di De Francisco ALM et al. (**Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. Nephrol Dial Transplant 25:3707-17; 2010**) è stato condotto su una popolazione di 255 pazienti emodializzati, per confrontare l'efficacia nella prevenzione dell'iperfosforemia di due diversi chelanti del fosforo: calcio acetato/magnesio carbonato (CaMg) vs sevelamer-HCl (SHCl).

Al termine di un follow-up di 24 settimane il calcio acetato/magnesio carbonato ha mostrato un'efficacia pari a quella del sevelamer-HCl, producendo le medesime riduzioni nei livelli di fosforo sierico e raggiungendo valori simili [CaMg $1,704 \pm 0,4806$ mmol/L ($5,276 \pm 1,4879$ mg/dL); SHCl $1,769 \pm 0,6066$ mmol/L ($5,477 \pm 1,8780$ mg/dL).

Non sono emerse differenze significative relative ai valori di calcio ionizzato, né agli effetti collaterali. Nei pazienti trattati con calcio acetato/magnesio carbonato è stato riscontrato un aumento significativo di calcemia (Cas) che, però, non si associa ad un più alto rischio di ipercalcemia, così come l'aumento significativo di magnesemia (Mgs) è risultato asintomatico.

Il calcio acetato/magnesio carbonato nel breve termine rappresenta un'efficace terapia chelante del fosforo nei pazienti in dialisi con un buon profilo di tollerabilità.

Sevelamer-HCl vs Sali di calcio

Un altro studio che confronta l'efficacia di sevelamer-HCl (SHCl) vs sali di calcio (Ca) su pazienti dializzati è quello di St Peter WL et al (**A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims**

data. Am J Kidney Dis 51:445-454;2008), in cui viene eseguita un'analisi secondaria ITT (intention-to-treat) del DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), trial prospettico multicentrico, open-label, per valutare le differenze nella mortalità per tutte le cause, mortalità per cause CV, morbilità causa-specifica, ospedalizzazione, associate ai due diversi trattamenti.

Nei due gruppi non emergono differenze significative per mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari. Si evidenzia invece nei pazienti trattati con Sevelamer-HCl una significativa riduzione del 10% di ospedalizzazioni per tutte le cause e del 12% dei giorni di ospedalizzazione.

L'efficacia del sevelamer-HCl non è stata confermata per un sottogruppo di pazienti di età superiore a 65 anni dopo aggiustamento per altri fattori di confondimento.

In un altro trial open-label, non controllato (**Chertow GM et al: Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a long-term open-label clinical trial. Journal of Renal Nutrition 10(3):125-132;2000**) 192 soggetti emodializzati già in terapia con chelanti del fosforo a base di sali di calcio e/o alluminio, dopo 2 settimane pre-studio di washout sono stati trattati per 52 settimane con sevelamer-HCl. A 35 pazienti viene somministrato solo sevelamer, negli altri questo viene affiancato da farmaci supplementari: vitamina D per 91 pazienti, vitamina D e calcio per 52, calcio per 14.

Al termine del follow-up il sevelamer-HCl, sia in presenza che in assenza di terapie supplementari, ha prodotto significative riduzioni della fosforemia (range - 2,1 -2,9 mg/dl) e del prodotto calcio-fosforo (range -16,3 -23,4 mg²/dl²) nei diabetici ed indipendentemente dal grado di iperparatiroidismo. L'efficacia chelante, tuttavia, è meno evidente nel sottogruppo in terapia con vitamina D.

Le concentrazioni di calcio sierico sono aumentate in tutti i gruppi, tranne in quello trattato solo con sevelamerHCl.

Si osserva inoltre una riduzione del PTH (ormone paratiroideo) solo nel sottogruppo di pazienti trattati con vitamina D.

Sostenuto da casa farmaceutica produttrice del sevelamer

Sevelamer carbonato vs sevelamer-HCl

L'efficacia chelante del fosforo del sevelamer carbonato in mono-somministrazione giornaliera vs sevelamer HCl somministrato in tre dosi giornaliere è stata studiata da **Fishbane S et al. (A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. Am J Kidney Dis 55:307-315;2010)** in un trial randomizzato open-label condotto su 217 pazienti in emodialisi.

Dopo un follow-up di 24 settimane entrambi i trattamenti hanno ridotto in modo significativo la fosforemia (sevelamer carbonato in mono-somministrazione giornaliera: $-2,0 \pm 1,8$ mg/dL; $P < 0,001$; sevelamer-HCl somministrato in tre dosi al giorno: $-2,9 \pm 1,3$ mg/dL; $P < 0,001$), che, però, raggiunge valori KDOQI-target nella maggior parte dei pazienti trattati con sevelamer carbonato.

I due trattamenti hanno ridotto significativamente anche il prodotto calcio-fosforo e il colesterolo LDL, ma in entrambi i casi la riduzione ottenuta con il sevelamer-HCl è stata statisticamente superiore (prodotto calcio-fosforo sierico: $= 0,01$; colesterolo LDL: $> 0,001$).

Tra i pazienti trattati con sevelamer carbonato è stata riscontrata una maggiore percentuale di drop-out a causa di eventi avversi.

Lantanio carbonato vs placebo

Nel trial randomizzato in doppio cieco, fase 2 (**Sprague SM et al.: Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stage 3 and 4: a randomized trial. Clin J Am Soc**

Nephrol 4:178-185;2009) è valutata l'efficacia chelante del fosforo, la sicurezza e la tollerabilità del lantanio carbonato in pazienti al terzo e quarto stadio della malattia renale cronica. I soggetti sono stati randomizzati e allocati al trattamento o al placebo

Dopo 8 settimane di trattamento nel gruppo allocato al lantanio carbonato sono stati osservati una maggiore riduzione della fosforemia ($P = 0,02$) e maggiori aumenti dei livelli di PTH ($P = 0,02$) e di calcio sierico ($P = 0,02$).

Il lantanio carbonato ha inoltre mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello del placebo.

Lantanio carbonato 750 mg/die, 1500 mg/die, 2250 mg/die, 3000 mg/die vs placebo

Shigematsu T et al. (Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. Therapeutic apheresis and dialysis. 2008 Feb. Volume 12, Number 1, pp. 55-61) in un RCT in doppio cieco, multicentrico, a gruppi paralleli, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del lantanio carbonato su pazienti dializzati, per combattere l'iperfosfatemia. Sono stati arruolati 256 soggetti dializzati e sottoposti a 3 settimane di washout dai chelanti del fosforo. I 142 pazienti che dopo il periodo di washout avevano livelli di fosfatemia predialitica compresi tra 5,6 mg/dl e 10,0 mg/dl sono stati randomizzati in cinque gruppi: un gruppo (n=30) è stato trattato con 750 mg/die di carbonato di lantanio, un altro (n=28) con 1500 mg/die, il terzo (n=31) con 2250 mg/die, il quarto (n=22) con 3000 mg/die e l'ultimo con placebo (n=31).

Già dalla prima settimana di trattamento, in tutti i gruppi trattati con differenti dosi di carbonato di lantanio è stata constatata una riduzione dei livelli di fosfatemia. Dopo 6 settimane di trattamento le riduzioni osservate erano le seguenti: $-1,35 \pm 0,27$ mg/dL, $-2,55 \pm 0,28$ mg/dL, $-3,03 \pm 0,26$ mg/dL, $-3,12 \pm 0,32$, rispettivamente per i gruppi trattati con 750 mg di carbonato di lantanio, 1500 mg, 2250 mg and 3000 mg. Non sono state riscontrate differenze tangibili nei livelli di calcio e iPTH.

In merito alla sicurezza è stata osservata un'incidenza di reazioni avverse (71-90% con lantanio vs 70% con placebo) dose-dipendente. Gli eventi avversi più diffusi sono stati i disturbi gastrointestinali.

Lo studio finanziato è da Bayer Yakuhin

Lantanio carbonato vs terapia precedente (altri chelanti del fosforo)

Anche nello studio di **Wilson R. et al. (Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate vs. standard therapy. Current medical research and opinion, (2009 Dec) Volume 25, Number 12, pp.3021-8.R)** è stata valutata efficacia e sicurezza, stimate in termini di sopravvivenza, del lantanio carbonato. I pazienti randomizzati sono stati assegnati al trattamento con lantanio carbonato o con lo stesso chelante del fosforo che assumevano prima della randomizzazione. E' stata condotta un'analisi post-hoc sui dati di un RCT in aperto, a gruppi paralleli, pubblicato alcuni anni prima (**Finn WF. Lanthanum carbonate vs. standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. Clin Nephrol 2006;65:191-202**). Nello studio primario erano stati randomizzati 1354 pazienti in dialisi per 3 volte a settimana da almeno 2 mesi ed erano stati assegnati ai due diversi trattamenti.

Al termine del follow-up di 40 mesi non sono emerse differenze significative sulla mortalità tra i due bracci: è stata calcolata una percentuale pari al 19,9% (135/680) di decessi tra i soggetti trattati con lantanio carbonato vs il 23,3% (157/674) in terapia standard (log-rank $p = 0,18$). Con il modello di Cox sono risultati predittori di mortalità: età avanzata (HR=1,041; 95% IC: 1,031-1,050) diabete (HR=1,603; 95% IC:1,272-2,021) e uso di vitamina D (HR=0,597; 95% IC:0,460-0,774). In un sottogruppo di pazienti >65 anni (n =336), sono deceduti il 27,0% (44/163) dei trattati con lantanio

carbonato vs il 39,3% (68/173) di quelli in terapia standard (log-rank p = 0,04).

Lantanio carbonato vs sevelamer-HCl

Un altro studio cross-over open-label (4 settimane + 4) (**Sprague SM et al: Lanthanum carbonate vs sevelamer hydrochloride for reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. Clin Nephrol 72(4):252-8:2009**) è stato condotto su 182 pazienti in emodialisi per confrontare l'efficacia del lantanio carbonato vs sevelamer-HCl.

Dall'analisi primaria emerge una maggiore efficacia del lantanio vs il sevelamer nella riduzione della fosforemia (LC $-1,7 \pm 0,1$; SHCl $-1,4 \pm 0,1$) che non risulta però statisticamente significativa ($-0,3$ mg/dl; $p=0,113$); solamente in un'analisi secondaria di pazienti (n=119) che concludono le 4 settimane di entrambi i trattamenti, la differenza diventa significativa ($-0,5$ mg/dl $p=0,007$).

Le due terapie hanno mostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità simile, ma è stata osservata una maggiore prevalenza di disturbi gastro-intestinali nel gruppo trattato con sevelamer-HCl.

Studio sponsorizzato da casa farmaceutica produttrice del lantanio carbonato.

Studi osservazionali

Chelanti del fosforo

Uno studio di coorte prospettico (**Isakova T et al: Phosphorus binders and survival on hemodialysis. J Am Soc Nephrol 20:388-396;2009**) è stato condotto su pazienti emodializzati incidenti per testare l'ipotesi che la terapia con chelanti del fosforo vs nessuna terapia chelante è associata al miglioramento della sopravvivenza. Da 10.044 pazienti dell'ArMORR study che iniziano l'emodialisi presso i centri Fresenius del nord-America tra il 2004 ed il 2005, vengono selezionati, entro i primi 3 mesi di dialisi, 3555 pazienti trattati con chelanti del fosforo e 5055 pazienti non trattati per osservare le differenze nella mortalità per tutte le cause e quella per malattie cardiovascolari e non cardiovascolari.

Ad un anno dall'inizio del trattamento emodialitico il tasso di mortalità nei trattati è statisticamente inferiore a quello dei non trattati (235 vs 136 morti/1000 pazienti-anno a rischio; RR 0,58, IC 95% 0,52-0,66; $p < 0,0001$). La terapia chelante risulta indipendentemente associata ad una migliore sopravvivenza (HR aggiustato: 0,70, CI 0,62-0,79; $p < 0,0001$) del 18-30% stimato con un modello di analisi multivariata. Il vantaggio risulta superiore per la mortalità CV vs mortalità per altre cause (HR aggiustata 0,67, IC 0,57-0,97 $p < 0,0001$ vs 0,73, IC 0,6-0,89 $p=0,002$). I chelanti del fosforo sono associati a migliore sopravvivenza in ogni quartile di fosforemia:

Ps mg/dl	HR	IC	p
<3,7	0,9	0,71-1,15	0,4
3,7-4,5	0,72	0,54-0,97	0,03
4,6-5,5	0,7	0,52-0,94	0,02
>5,6	0,63	0,47-0,84	0,002

La terapia con chelanti del fosforo è associata ad un significativo vantaggio di sopravvivenza ad un anno dall'inizio del trattamento emodialitico.

Sevelamer carbonato

Lo studio di coorte di **Ketteler M et al. (Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 3:1125-30;2008)** ha una numerosità campionaria piuttosto limitata e un follow-up breve. A 46 pazienti al quarto e quinto stadio della malattia renale cronica con fosforemia superiore a

5,5 mg/d e PTH maggiore a 800 pg/mmol viene somministrato sevelamer carbonato (dose iniziale 4,8 gr/di; aumenti di 2,4 gr/di ogni 2 settimane fino a massimo 12 g/di) per 8 settimane.

Il trattamento a breve termine risulta efficace per ridurre la fosforemia ($-1,4 \pm 1$ mg/dl; $P = 0,001$ e migliorare il CaxP ($-10,4 \pm 9$; $P = 0,001$), il profilo lipidemico (LDL $-31,9 \pm 18,1$ mg/dl; $P = 0,001$) e l'acidosi metabolica ($1,3 \pm 2,9$; $P = 0,005$) ed è ben tollerato.

Sevelamer vs calcio carbonato

In uno studio di prognosi retrospettivo (**Borzecki A M. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2007 Dec. Volume 32, Number 6, pp. 617-24**) è stata eseguita un'analisi di sopravvivenza in una coorte di pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, da poco dializzati. I soggetti erano divisi in tre gruppi di trattamento: sevelamer (608), calcio carbonato (769), o entrambi (388).

Al termine di un follow-up di durata media di 452 giorni (± 244) è stata registrata una percentuale di decessi del 24% tra i soggetti trattati con sevelamer e del 30% tra quelli trattati con calcio. Dall'analisi dei dati è risultata una maggiore sopravvivenza nel gruppo trattato con sevelamer (HR 0,62 - IC 95% 0,50–0,76; HR aggiustato 0,67 – IC 95% 0,54–0,84).

Finanziamenti dalla ditta produttrice di sevelamer

Sevelamer vs chelanti a base di calcio

Sono stati reperiti due studi di Shantouf in cui vengono analizzati i dati di pazienti emodializzati, arruolati nello studio NIED (Nutritional and Inflammatory Evaluation of Dialysis Patients) nel periodo ottobre 2001-luglio 2005. Nello studio del 2008 (**Shantouf Ronney. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. American journal of nephrology, 2008. Volume 28, Number 2, pp. 275-9**) vengono valutati i differenti effetti di sevelamer e di chelanti del fosforo a base di calcio sul profilo lipidico, i marker infiammatori (PCR, TNF-alfa, IL-6) e il ricambio minerale. Su 787 soggetti 697 erano in trattamento con sevelamer, chelanti a base di calcio od entrambi.

Dal confronto tra pazienti trattati con sevelamer ($n = 283$) e quelli trattati con chelanti a base di calcio ($n = 266$) sono emerse differenze significative in termini di età, livelli medi di calcio, fosforo, PTH, PCR, colesterolo totale ed HDL. Dopo un'analisi multivariata (aggiustamento per età, sesso, diabete mellito, anzianità, BMI, uso di statine ed altri fattori di confondimento noti), il gruppo trattato con sevelamer aveva ancora livelli più bassi di PCR (OR: 1,06, IC 95% 1,02–1,11) e livelli di LDL < 70 mg/dl (OR: 1,33, 1,19–1,47) rispetto al gruppo trattato con chelanti a base di calcio. Non sono state invece riscontrate differenze relative ai marker (IL-6, TNF-alfa, omocisteina).

Finanziamenti dalla ditta produttrice di sevelamer.

Nello studio del 2010 (**Shantouf R. Impact of phosphate binder type on coronary artery calcification in hemodialysis patients. Clinical nephrology, 2010 Jul. Volume 74, Number 1, pp. 12-8**) si esegue un'analisi cross-sectional di 163 pazienti emodializzati e sottoposti a Electron Beam Computerized Tomography (EBCT), per valutare i differenti effetti di sevelamer e di chelanti del fosforo a base di calcio sulla calcificazione coronarica.

Sebbene al baseline la prevalenza di diabete mellito fosse di 1,6 volte maggiore nel gruppo trattato con sevelamer piuttosto che in quello trattato con chelanti a base di calcio (58% vs 35%, $p = 0,01$) e il calcio sierico e il prodotto di calcio e fosforo (C x P) fossero inferiori nei pazienti trattati con chelanti a base di calcio, al termine del follow-up sono emersi livelli di calcificazione coronarica significativamente più bassi nei trattati con sevelamer (283 ± 83 vs. 494 ± 94 , $p = 0,02$). L'Odds Ratio di CASC (Coronary Artery Calcium Score) significativa ≥ 400 vs. CAC (Coronary Artery

Calcification) < 10 è risultato pari a 4,35 (IC 1,5-9,9, p = 0,008) per i chelanti a base di calcio rispetto a sevelamer.

Finanziamenti dalla ditta produttrice di sevelamer.

Lantanio carbonato

Lo studio di coorte di **Hutchinson AJ et al. (Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3 years study. Nephron clin Pract 102:61-71;2006)**, che ha l'obiettivo di valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità del lantanio carbonato (LC), è un'estensione di un trial comparativo (LC vs CaCO₃-calcio carbonato) della durata di 6 mesi. 513 pazienti dializzati, che avevano partecipato al precedente trial, entrano nello studio di coorte per altri 6 mesi di trattamento con solo carbonato di lantanio: 332 pazienti (gruppo LC) continuano la terapia con LC e 181 (gruppo switch), precedentemente trattati con CaCO₃, passano al trattamento con LC. 161 pazienti entrano nella fase successiva e continuano il trattamento per altri 2 anni, ma in questo periodo si verificano 78 drop-out. 46 pazienti, che hanno completato lo studio, sono stati trattati con lantanio carbonato complessivamente per 152 settimane (inclusi i sei mesi del trial).

Alla fine della prima fase di 6 mesi di trattamento sono stati raggiunti buoni risultati nel controllo della fosforemia (<5,6 mg/dl) nel 63,3% dei pazienti del gruppo LC e nel 58,4% di quelli trattati con CaCO₃ nel corso del precedente trial. In questo ultimo gruppo l'incidenza di ipercalcemia è del 2,7% vs 20,2% del periodo precedente.

Gli eventi avversi riscontrati più frequentemente sono stati di natura gastrointestinale di gravità da lieve a moderata e hanno interessato il 5% dei pazienti. Eventi avversi drug-related sono stati osservati nel 17,1% del gruppo LC e nel 31,4 del gruppo switch. L'incidenza di mortalità (3,6 nel gruppo LC e 4,9 nel gruppo switch) è simile a quella attesa in una popolazione di pazienti con malattia renale cronica.

Alla fine della successiva fase di altri 2 anni di trattamento il 69% dei pazienti esposti per lungo periodo raggiungeva livelli di fosforemia <5,6 mg/dl. Non sono stati riscontrati episodi di ipercalcemia nel 63% dei pazienti e il PTH è rimasto invariato nel 43% dei soggetti, è aumentato nel 33% e si è ridotto nel 24%.

In questa fase sono stati riportati eventi avversi nel 92% dei pazienti e il 2,8% di questi episodi sono attribuibili al trattamento. Il 2,4% di tutti gli eventi avversi ha determinato la sospensione del trattamento. Un solo caso di mortalità è stato considerato drug-related. Sono stati registrati, infine, livelli ematici di lantanio più elevati alla fine dei 2 anni.

Il Lantanio Carbonato in pazienti dializzati risulta efficace nel controllo della fosforemia e ben tollerabile nel lungo periodo.

Studio sponsorizzato da casa farmaceutica produttrice del LC e possibile conflitto di interesse del primo autore.

Valutazione economica

E' stata inoltre condotta un'ulteriore ricerca bibliografica allo scopo di reperire studi atti a fornire una valutazione economica della terapia chelante del fosforo.

Lo studio di **St Peter WL et al. (Economic evaluation of sevelamer vs calcium-based phosphate binders in hemodialysis patients: a secondary analysis using centers for Medicaid Services data. Clin J Am Soc Nephrol 4;1954-1961:2009)** si propone di verificare se il risparmio derivante dalla ridotta ospedalizzazione compensi il più elevato costo del sevelamer rispetto ai sali di calcio, partendo dalle conclusioni del DCOR-trial in cui non emergono differenze di mortalità ma si evidenzia una riduzione del 10% del tasso di ospedalizzazione e del 12% dei giorni di ospedalizzazione nel

gruppo trattato con sevelamer rispetto a quello trattato con sali di calcio. L'analisi economica è stata condotta sul 93% dei partecipanti al DCOR-trial, tutti emodializzati e iscritti al Medicare Service (tot. 1895; 961 nel gruppo sevelamer e 934 nel gruppo sali di calcio). Per questi pazienti è stato definito un consumo medio di farmaci chelanti del fosforo (sevelamerHCl, calcio carbonato e calcio acetato), e ne è stato stimato un costo; le spese per tali farmaci (poiché non coperte dal contratto assicurativo), sono state sommate alle spese mediche rimborsate dall'ente assicurativo.

In conclusione, la spesa sanitaria complessivamente risulta essere più bassa nei pazienti ricoverati trattati con sevelamer (-11%), ma se si tiene conto anche del costo della terapia chelante la spesa sanitaria per paziente è minore nel gruppo trattato con sali di calcio. In questa analisi non si tiene conto della compliance terapeutica e della maggiore prescrizione di Vitamina D nel gruppo sevelamer.

L'obiettivo della revisione sistematica di **Manns B et al. (A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and United States. *Kidney International* 66:1239-1247;2004)** è quello di sottolineare, mediante l'esempio dell'utilizzo del sevelamer, l'importanza un'informazione adeguata che impedisca l'attribuzione inutile al Sistema Sanitario Nazionale di oneri economici per farmaci molto costosi. Sulla base delle linee guida K/DOQI c'è indicazione a somministrare sevelamer-HCl nel 51% di una coorte di pazienti dializzati Canadesi e nel 64% di una coorte di dializzati USA. Estrapolando i risultati ed applicandoli all'intera popolazione di dializzati dei rispettivi paesi si conclude che, pur mancando evidenze rispetto alla riduzione della mortalità, ospedalizzazione e miglioramento della qualità di vita, l'uso del sevelamer secondo le linee guida K/DOQI comporta un aumento significativo della spesa sanitaria (\$ 26 milioni per il Canada e di \$ 781 milioni/anno in USA) di cui si dovrebbe tener conto.

Conclusioni. Nelle future linee guida nefrologiche sarà necessario tener conto dei potenziali costi e risorse da impegnare oltre ai dati clinici.

Lo studio di **Taylor MJ et al. (An economic evaluation of sevelamer in patients new to dialysis. *Curr Med Res Opin* 24(2):601-608;2008)** consiste in un'analisi economica conservativa (sponsorizzata da casa farmaceutica), basata su dati pubblicati di mortalità ed ospedalizzazione di pazienti incidenti in dialisi, per stimare il costo a 5 anni del trattamento dell'iperfosforemia con sevelamer-HCl rispetto al trattamento con sali di calcio.

Gli autori concludono che la maggior spesa derivante dall'uso di sevelamer sarebbe modesta se si tiene conto dei benefici clinici in termini di riduzione di mortalità e di ospedalizzazione (QALY gain 0,24; incremental cost-effectiveness per life year gained=£ 15508; incremental cost-effectiveness per QALY=£ 27120). (in Inghilterra il valore soglia per considerare un intervento terapeutico cost-effective è < £ 30000 per QALY).

In un altro studio (**White CA et al: Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney International* 71:312-17;2007)** gli autori osservano che a dicembre 2003, 416 pazienti emodializzati da almeno 3 mesi risultavano in carico ad un centro canadese e l'84% di essi era in terapia con CaCO₃. 222 (53%) di questi soggetti, in base ai parametri biochimici di CKD-MBD dei 3 mesi precedenti, incontravano almeno un criterio della linea guida K/DOQI del 2003 per essere trattati con sevelamer. Sulla base della dose equivalente fra calcio elementare e sevelamer derivata dal Treat To Goal Study, viene stimato che il costo/anno per il trattamento con sevelamer di questa coorte è di US\$ 500605. Il costo annuale per raggiungere i targets suggeriti dalle K/DOQI per la totalità della popolazione dialitica canadese viene stimato in circa 16 milioni di dollari.

Gli autori concludono che l'assenza di benefici clinici e/o di superiorità di un chelante rispetto ad un

altro renderebbe ingiustificato l'uso del sevelamer come terapia di prima scelta.

In una revisione della letteratura **Komaba H et al. (Towards cost-effective strategies for treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in Japan. Ther Apher Dial 13(S1):S28-S35; 2009)** ha raccolto le più recenti valutazioni economico-sanitarie del trattamento della CKD-MBD (Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder) in paesi occidentali, per analizzare la possibilità di adattarle alla situazione del Giappone, dove l'aumento di pazienti dializzati desta preoccupazioni per la gestione delle risorse sanitarie. I parametri utilizzati per le valutazioni sono i seguenti:

- **ICER** (Incremental Cost-Effectiveness Ratio): valuta l'efficacia delle nuove strategie terapeutiche rispetto a terapie alternative ed equivale al rapporto fra la differenza di costo delle 2 terapie (incremental cost) e la differenza nell'outcome clinico (incremental effectiveness);
- **CEA** (cost effectiveness analysis): si riferisce ai benefici clinici del trattamento;
- **CUA** (cost utility analysis): si riferisce ai benefici clinici del trattamento aggiustati per la qualità di vita (**QUALY score**: 1= completo benessere; 0= morte);

In linea generale, l'uso estensivo di sevelamer o di carbonato di lantanio come farmaci di prima scelta non è giustificato. La terapia con carbonato di lantanio sarebbe *cost-effective* in pazienti con iperfosforemia moderata-severa ($P_s > 6,6$ mg/dl).

Conclusioni

Tre revisioni sistematiche hanno mostrato una non evidente superiorità del sevelamer e del lantanio carbonato rispetto ai sali di calcio, nel trattamento delle iperfosforemie. In alcuni casi si osserva una riduzione delle calcificazioni vascolari nei trattati con sevelamer (confermata da singoli RCT), senza dimostrazione di ridotta mortalità cardiovascolare e totale, o di ospedalizzazione (solo nello studio di ST Peter si evidenzia una riduzione del 10% di ospedalizzazione e del 12% dei giorni di ospedalizzazione nei pazienti trattati con sevelamer-HCl).

In altri casi si osservano riduzioni non significative della mortalità generale e cardiovascolare (tranne che in un piccolo studio osservazionale retrospettivo), con un aumento degli eventi avversi tra i trattati con sevelamer, rispetto ai trattati con sali di calcio.

Nei pazienti trattati con sali di calcio si osserva una maggiore incidenza di ipercalcemia che può limitarne l'uso. Il sevelamer e il lantanio aumentano l'incidenza di disturbi gastrointestinali.

Da uno studio osservazionale emerge che la terapia con chelanti del fosforo, in generale, è associata a un significativo vantaggio di sopravvivenza ad un anno dall'inizio del trattamento dialitico.

La maggior parte degli studi che valutano l'impatto economico della terapia chelante del fosforo conclude che l'assenza di benefici clinici e/o di superiorità di un chelante rispetto ad un altro, renderebbe ingiustificato l'uso estensivo di sevelamer o di carbonato di lantanio come farmaci di prima scelta. La terapia con carbonato di lantanio sarebbe cost-effective in pazienti con iperfosforemia moderata-severa ($P_s > 6,6$ mg/dl).

Si osserva che molti studi sono finanziati da case farmaceutiche produttrici di chelanti del fosforo.

Raccomandazioni

- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3-5D, si suggerisce di limitare l'apporto alimentare di fosforo nel trattamento dell'iperfosforemia, anche in combinazione con altri trattamenti.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 5, si suggerisce di mantenere i livelli di fosforemia nell'intervallo di normalità. Nei pazienti con MRC stadio 5D, si suggerisce di ridurre i livelli elevati di fosforo nell'intervallo di normalità.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 5D, si suggerisce di mantenere i livelli di calcemia nell'intervallo di normalità.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3-5D, si suggerisce di aumentare la rimozione di fosfati con la dialisi nel trattamento dell'iperfosforemia persistente.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 5D, si suggerisce di utilizzare concentrazioni di calcio nel dialisato tra 1,25 e 1,50 mmol/l (2,5 e 3,0 mEq/l).
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3-5 e 5D, si suggerisce l'impiego di agenti chelanti del fosforo per il trattamento dell'iperfosforemia. Nella scelta del chelante del fosforo è ragionevole tenere conto dello stadio di MRC, della presenza di altre componenti del CKD-MDB, delle terapie concomitanti e possibili effetti collaterali.
- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3-5D e iperfosforemia, si raccomanda di ridurre la dose di chelanti del fosforo a base di calcio e/o il calcitriolo o analogo della vitamina D in presenza di ipercalcemia persistente o ricorrente.

- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3-5D e iperfosforemia, si raccomanda di ridurre la dose di chelanti del fosforo a base di calcio in presenza di calcificazioni arteriose e/o patologia dell'osso adinamico e/o se i livelli sierici di paratormone sono persistentemente bassi.

- ♣ Nei pazienti con MRC stadio 3-5D, si suggerisce di evitare l'uso a lungo termine di chelanti del fosforo a base di alluminio e, nei pazienti con MRC stadio 5D, di evitare la contaminazione del dialisato con alluminio, per prevenire l'intossicazione da alluminio.

QUESITO 27

Il trattamento dell'anemia in pazienti con Malattia Renale Cronica

Per l'aggiornamento di questo quesito il Comitato Promotore ha ritenuto opportuno utilizzare il position statement dell'**Anemia Working Group of European Renal Best Practice** (Locatelli F. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 2846–2850, di seguito sintetizzato e il recente aggiornamento specifico NICE (<http://publications.nice.org.uk/anaemia-management-in-people-with-chronic-kidney-disease-cg114/key-priorities-for-implementation>)

L'anemia è una delle condizioni classicamente associate alla malattia renale cronica alla cui genesi ed esacerbazione partecipano diversi fattori, alcuni in parte sconosciuti. IL deficit di produzione renale di eritropoietina, il principale fattore pro-eritropoietico, ne rappresenta la causa preponderante. Alterazioni dello stato marziale per carenza assoluta di ferro o ridotta biodisponibilità (infiammazione sistemica), la tossicità uremica, comorbidità e l'utilizzo di farmaci possono rappresentare ulteriori fattori scatenanti/aggravanti la condizione di anemia. Nell'ultima decade, gli sforzi di inquadrare il problema dell'anemia del nefropatico cronico, i criteri di diagnosi ed i margini di intervento terapeutico sono stati oggetto di estrema attenzione nel tentativo di formulare appropriate linee-guida che rappresentino uno strumento giudizioso per il clinico nell'approccio a tale condizione. Le raccomandazioni inizialmente proposte dal working group (WG) dell'EBPG (European Best Practice Group) nel 2004, sono state oggetto di rivalutazione ed "update" da parte del NFK-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative) nel 2006/07. Successivamente alla pubblicazione dello studio TREAT, il gruppo di expertise sull'anemia dell'ERBP (European Renal Best Practice) ha riconsiderato le raccomandazioni precedentemente elaborate, anche alla luce di nuove esigenze emerse negli ultimi anni, tra cui la disponibilità nella pratica clinica di nuove tipologie di eritropoietina, l'avvento dei biosimilari e la problematica della co-morbidità malattia renale cronica-cancro. L'analisi dello studio TREAT (Pfeffer et al., *NEJM* 2009;361:2019-32) ha sottolineato la necessità di prestare grande attenzione e cautela nella correzione dell'anemia dei diabetici con malattia renale cronica. In questo studio si è registrato un rischio quasi doppio di incidenti cerebrovascolari nel gruppo sperimentale rispetto al controllo ma anche una riduzione degli interventi di rivascolarizzazione cardiaca del 29%. Il WG ha rilevato che la dose media di ESA (darbopoietina) utilizzata (circa 175 µg/mese) nel gruppo sperimentale dello studio TREAT era molte volte più elevata della dose media applicata in Europa e doppia rispetto a quella abitualmente usata nei pazienti diabetici in dialisi, un'osservazione che indica che il rischio può essere legato più alla resistenza al trattamento piuttosto che ai livelli emoglobinici, una considerazione che era emersa anche nell'analisi dello studio CHOIR (Szczech LA, et al. *Kidney Int* 2008; 74: 791–798). L'importanza della scarsa risposta ematopoietica alla darbopoietina è stata ribadita in un'ulteriore analisi del TREAT (Solomon et al. *NEJM* 2010;363:1146-55) ove questo fenomeno è stato associato a un più alto rischio di morte ed eventi cardiovascolari sottolineando la potenziale pericolosità delle attuali strategie di trattamento dell'anemia nei pazienti con malattia renale cronica basate sul raggiungimento di target pre-fissati. **Per questo l'ERBP raccomanda che l'uso degli ESA nei pazienti con scarsa risposta a questi farmaci sia attentamente valutato e che si eviti di aumentare le dosi nei pazienti che non hanno la risposta attesa in quanto c'è un'alta probabilità che in questi pazienti la non risposta dipende da cause non-renali.**

Inoltre il WG – ERBP commenta che nonostante il numero di decessi per cancro nel TREAT era basso (gruppo sperimentale 39, gruppo di controllo 25), il più alto numero di questi decessi nel gruppo sperimentale sottolinea la preoccupazione già emersa in altri studi precedenti circa la

possibilità che il trattamento con ESA possa facilitare la crescita tumorale. Il WG ha confermato che il **target terapeutico generale da raggiungere nella correzione dei valori di Hb nei pazienti con malattia renale cronica dovrebbe rimanere tra 11 e 12 g/dl** ma ha aggiunto che **particolare attenzione va posta nei diabetici con pregressi incidenti cerebro-vascolari nei quali si raccomanda un target tra 10 a 12 g/dl**.

Quando il processo di revisione della letteratura del panel dell'ISS era stato chiuso, il 24 Giugno, la FDA ha riformulato la raccomandazione sui target emoglobinici. In questa riformulazione, nei pazienti con malattia renale cronica in pre-dialisi la soglia al di sotto della quale si raccomanda di considerare il trattamento con ESA viene abbassata a 10g/dl. Inoltre l'FDA raccomanda di "interrompere l'ESA se l'Hb supera 10g/dl e di usare la dose minima che consente di evitare le trasfusioni". In altre parole la FDA raccomanda di usare gli ESA quando l'Hb è <10, senza specificare quanto più bassa, e dice poi di interrompere o ridurre la dose degli ESA quando l'Hb è >10g/dl. Questa raccomandazione è difficilmente applicabile nella clinica a meno che non si decida di non rispettare la soglia di 10g/dl e di lasciar cadere l'Hb a 8.0-8.5g/dl, in altri termini a meno che non si fissi il target Hb in un range 8 o 8.5 g/dl (limite basso) -10.0 g/dl (limite alto). Peraltro il panel di esperti dell'FDA (vedi in seguito) non ha raccomandato di proscrivere l'uso della Darbopoiatina nei pazienti con pregressi incidenti cerebro-vascolari. Ora anche NICE ha prodotto un aggiornamento (CG114) delle linee guida sull'anemia (WEB site citato in capo alla sezione) considerando lo studio TREAT. In questo aggiornamento l'unica novità è lo spostamento del target Hb in maniera generalizzata a 10-12 g/dl. Allo scopo NICE raccomanda un atteggiamento pro-attivo volto ad apportare modifiche al trattamento quando si verificano variazioni dell'Hb dell'ordine di 0.5 g/dl al di sotto (9.5 g/dl) o al di sopra (12.5 g/dl) del range desiderato. **Anche se la questione rimane molto controversa, condividendo la considerazione metodologica di ERBP che le conclusioni degli studi clinici vanno in linea di massima applicate alle popolazioni che corrispondono a quelle indagate negli stessi studi (nel TREAT pazienti con diabete di tipo-2), ha deciso di aderire alla raccomandazione ERBP piuttosto che a quella NICE e di mantenere il target di Hb 11-12 g/dl nei non-diabetici. Nel TREAT (Winkelmayer WC, JASN J Am Soc Nephrol 22: 1-2, 2011) l'eccesso di rischio nei pazienti che non avevano avuto tale complicazione (Hazard Rate 1.69,) era molto più basso che nei pazienti con pregressi incidenti cerebro-vascolari (HR: 2.91). Tuttavia poiché il rischio cerebrovascolare pregresso non interagiva significativamente con il trattamento con darbopoiatina in rapporto al rischio cerebrovascolare e poiché lo stesso rischio pregresso non era un predittore indipendente della stessa complicazione ((Winkelmayer WC, JASN J Am Soc Nephrol 22: 1-2, 2011), a differenza dalle raccomandazioni ERBP, il panel ISS ha ritenuto di abbassare il target a 10-12g/dl a tutti i diabetici e non solo a quelli con pregressi incidenti cerebro-vascolari.**

Sullo studio TREAT ("Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® (darbepoetin alpha) Therapy") sono stati pubblicati due lavori di impatto clinico maggiore.

(Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361:2019-32), trial randomizzato, doppio cieco, placebo-controllato in cui oltre 4000 diabetici di

tipo 2, con malattia renale cronica e anemia sono stati randomizzati a darbepoetina alfa (Hb=13g/dL) oppure a placebo (farmaco attivo se Hb <9 g/dL). La correzione completa dell'anemia con darbepoetina non si è rivelata superiore al placebo nei confronti dei due endpoint primari (morte o eventi cardiovascolari oppure morte o eventi renali). Nel gruppo di controllo (target Hb=9 g/dL) si osservava un numero minore di ictus fatali e non fatali, nonché di decessi per neoplasie (in soggetti con storia pregressa); il gruppo randomizzato a target di Hb più elevati necessitava invece di meno rivascolarizzazioni coronariche ed emotrasfusioni. Nonostante le dimensioni della popolazione analizzata, questo studio non sembra aggiungere molto rispetto ai target di Hb precedentemente consigliati dalle Linee Guida Internazionali (11-12 g/dL). I risultati di analisi secondarie confermano peraltro la già nota necessità di una certa cautela nel mirare a target di Hb troppo elevati in pazienti diabetici, soprattutto in presenza di una storia di malattia cardiovascolare o di neoplasia.

Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Toto R, Huang F, Rossert J, McMurray JJ, Pfeffer MA; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:1146-55. Questa ulteriore analisi ha mostrato che una scarsa risposta ematopoietica alla darbepoietina (definita in termini di incremento dell'Hb nel primo mese dopo la somministrazione delle prime due dosi) si associa a un più alto rischio di morte ed eventi cardiovascolari mentre le dosi di ESA venivano incrementate per raggiungere il target Hb. Questa osservazione indica la potenziale pericolosità delle attuali strategie di trattamento dell'anemia nei pazienti con malattia renale cronica basate sul raggiungimento di target pre-fissati.

I principali parametri a cui far riferimento per la valutazione dell'assetto marziale rimangono la saturazione della transferrina (TSAT) e la ferritinemia. La terapia con ESA non va iniziata senza una contemporanea terapia marziale in presenza di carenza marziale assoluta (ferritinemia <100 ng/mL) o funzionale (TSAT<20% e Ferritinemia > 100 ng/ml). Nei pazienti in terapia con ESA i supplementi di ferro dovrebbero essere adattati per mantenere una TSAT >20% e una Ferritinemia tra 200 e 800 ng/ml. Per non eccedere 800 ng/ml, il dosaggio del ferro va riconsiderato quando la ferritinemia è >500 ng/ml. Nel paziente con malattia renale cronica e cancro, in considerazione dell'effetto mitogenico e pro-angiogenetico dell'EPO ed in assenza di dati certi su mortalità e crescita tumorale in questo setting, l'uso dell'eritropoietina andrebbe valutato con particolare cautela e i livelli di Hb non dovrebbero superare i 12 g/dL

Raccomandazioni

- ♣ Se non sono già stati controllati, testare i livelli di emoglobina in pazienti con MRC, stadi 3b, 4 e 5 per identificare l'anemia. (HB <11,0 g/dl – Vedi NICE clinical guideline 39: “Anemia management in people with chronic kidney disease”). La frequenza dei test successivi deve essere determinata dai valori riscontrati e dalle circostanze cliniche.

QUESITO 28

Quali informazioni, istruzioni e supporto è necessario fornire ai soggetti affetti da MRC e ai loro familiari per comprendere e affrontare la diagnosi, il trattamento e gli esiti della malattia?

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che, non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Non esistono studi che abbiano esaminato l'impatto di informazione, istruzione o supporto sui soggetti ai primi stadi della MRC, né studi che abbiano valutato sistemi di supporto per i familiari di soggetti affetti da MRC. La maggior parte degli studi relativi ad interventi didattici sono stati condotti su pazienti ad uno stadio avanzato della malattia, prima di iniziare la dialisi. Sono stati valutati i seguenti outcome: qualità della vita, compliance del trattamento, preparazione alla terapia ESRD (organizzazione dell'accesso alla dialisi, vaccinazioni anti-epatite, problemi emozionali relativi all'inizio della dialisi, scelta delle modalità di dialisi).

Pianificazione dell'inizio della dialisi

Uno studio di coorte retrospettivo, giapponese (**Inaguma D**, Tatematsu M, Shinjo H et al. Effect of an educational program on the predialysis period for patients with chronic renal failure. *Clinical & Experimental Nephrology*. 2006; 10(4):274–278), ha valutato l'influenza di un'adeguata formazione, prima dell'inizio della terapia renale sostitutiva sulla pianificazione della dialisi e la scelta delle sue modalità, in pazienti che stavano per iniziare la dialisi ed erano stati appositamente istruiti (N=70: lezioni sull'insufficienza renale cronica, sul trattamento, sull'istruzione per la vita quotidiana, sulle differenti modalità di dialisi e sulla dieta), rispetto a quelli che non avevano ricevuto alcuna istruzione (N=106: le informazioni standard sulla dialisi erano fornite dal medico curante al paziente, se richieste). Lo studio mostra che l'inizio della terapia renale sostitutiva era stato pianificato in un numero significativamente superiore di pazienti del gruppo che era stato adeguatamente formato, rispetto ai soggetti non istruiti.

Gli stessi risultati sono stati ottenuti in uno studio di coorte canadese (**Levin A**, Lewis M, Mortiboy P et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *American Journal of Kidney Diseases*. 1997; 29(4):533–540) in cui è stato esaminato l'impatto di un programma formativo sulla scelta delle modalità di dialisi e l'inizio tempestivo della terapia, in pazienti che dovevano iniziare la terapia renale sostitutiva. Prima dell'inizio della dialisi 37 pazienti erano stati sottoposti ad un programma di formazione (vari incontri di discussione con un infermiere formatore, un medico, un assistente sociale e un nutrizionista sulla funzionalità renale, la pressione arteriosa, le malattie ossee e la dieta), mentre 39 avevano ricevuto l'assistenza standard.

Scelta delle modalità di dialisi

In un RCT non in cieco (**Manns BJ**, Taub K, Vanderstraeten C et al. The impact of education on chronic kidney disease patients' plans to initiate dialysis with self-care dialysis: a randomized trial. *Kidney International*. 2005; 68(4):1777–1783), è stata valutata la volontà di sottoporsi alla terapia renale sostitutiva in casa, in soggetti con eGFR <30 ml/min/1,73 m² SC, randomizzati in due gruppi:

un gruppo riceveva solo le istruzioni standard (N=35; informazioni sulla malattia renale, istruzioni sulla dieta e sulle differenti modalità di dialisi), l'altro, oltre a ricevere le istruzioni standard era sottoposto ad un supplementare programma formativo (N=35; opuscoli e video sui vantaggi e svantaggi dell'auto-somministrazione della dialisi, seguiti da una discussione di gruppo sull'auto-somministrazione della dialisi) con un nefrologo e un infermiere di predialisi. Un numero significativamente superiore di pazienti di questo ultimo gruppo ha manifestato la volontà di iniziare l'auto-somministrazione della dialisi, rispetto ai soggetti che avevano ricevuto solo le istruzioni standard.

Nello studio di coorte giapponese (**Inaguma** et al.) non sono emerse differenze tra i due gruppi sulla scelta dell'emodialisi, né su quella della dialisi peritoneale.

Anche nello studio di **Levin** et al. non sono state osservate differenze tra i due gruppi sulla scelta della dialisi peritoneale.

Utilizzo del catetere per la dialisi

Nello studio di **Inaguma** et al. un numero significativamente inferiore di pazienti del gruppo sottoposto a programma di istruzione mirato, ha utilizzato un catetere a doppio lume per l'emodialisi, rispetto a coloro che non avevano ricevuto un'adeguata istruzione.

In uno studio di coorte retrospettivo, americano (**Lindberg** JS, Husserl FE, Ross JL et al. Impact of multidisciplinary, early renal education on vascular access placement. *Nephrology News & Issues*. 2005; 19(3):35–36), è stato valutato il momento in cui è stato praticato l'accesso vascolare in pazienti sottoposti al programma formativo della Health Start Clinic (N=61; lezioni, guide e presentazioni con slides sull'insufficienza renale cronica, sul trattamento, sulle modalità di dialisi e sulla dieta), rispetto a quelli non sottoposti a programma formativo (N=86; assistenza standard con informazioni sulle modalità di dialisi, video sulla MRC, incontri con l'assistente sociale dell'ospedale). Un numero significativamente inferiore di pazienti del gruppo assegnato al programma educativo ha iniziato la terapia renale sostitutiva con un catetere temporaneo, rispetto a chi non era stato inserito nel programma.

Accesso vascolare permanente prima dell'inizio della dialisi

Sempre nello studio di **Lindberg** et al. furono praticate fistole arterovenose in un numero di pazienti significativamente superiore del gruppo sottoposto al programma di formazione, rispetto ai pazienti non sottoposti al programma di formazione.

Accesso vascolare permanente usato prima dell'inizio della dialisi

Nello studio di coorte americano (**Lindberg** et al.) un numero significativamente superiore di soggetti assegnati al programma formativo ha iniziato la dialisi con una fistola arterovenosa rispetto a chi non aveva partecipato al programma formativo. Un numero significativamente inferiore di pazienti che aveva ricevuto informazioni supplementari ha iniziato la dialisi con un'innesto protesico.

Raccomandazioni

- ♣ Offrire ai pazienti con MRC formazione e informazione personalizzate, in base allo stadio e alle cause della MRC, alle complicanze ad essa associate e al rischio di progressione della malattia.
- ♣ Coinvolgere, fin dall'inizio, i soggetti con MRC nello sviluppo di programmi informativi e

formativi. Si suggeriscono i seguenti argomenti:

- Che cosa è la MRC e quali sono le sue ripercussioni sui pazienti?
- Che cosa si dovrebbe chiedere sui propri reni al medico curante?
- Quali trattamenti sono disponibili per la MRC, quali sono i loro vantaggi e svantaggi e quali complicanze o effetti collaterali potrebbero verificarsi a seguito di trattamenti/farmaci?
- Come si può gestire e influenzare la propria condizione?
- In che modo la MRC e il suo trattamento possono influenzare la vita quotidiana, le attività sociali, le opportunità di lavoro e la situazione finanziaria, inclusi i benefici e i sussidi disponibili?
- Come ci si può adattare e far fronte alla MRC e quali tipi di supporto psicologico sono disponibili?
- Al momento opportuno offrire informazioni sulla terapia renale sostitutiva (frequenza e tempi di una seduta di dialisi, scambi o trapianti preventivi) e sulla preparazione necessaria (confezionamento di una fistola o applicazione di un catetere peritoneale).
- Ove è opportuno si può prendere in considerazione una gestione conservativa.

♣ Offrire ai pazienti con MRC informazioni e programmi di formazione di alta qualità, adeguati allo stadio della malattia, per dar loro il tempo di comprendere appieno e procedere a scelte informate sul trattamento.

♣ I professionisti della salute che forniscono informazioni e programmi formativi dovrebbero assicurarsi di possedere conoscenze specialistiche sulla MRC e le abilità necessarie a facilitare l'apprendimento.

♣ I professionisti della salute che lavorano con pazienti affetti da MRC dovrebbero considerare i problemi psicologici che sorgono nell'affrontare tale patologia e dovrebbero offrire la possibilità di accedere ad adeguati servizi di supporto (per es. gruppi di supporto, counselling, infermieri specializzati, se disponibili).

QUESITO 29

Quali strumenti sono necessari nella gestione territoriale per i medici di famiglia e per gli operatori di cure primarie

Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura, poiché il Comitato Promotore ha constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni NICE. Il GdL ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE.

Evidenze (NICE)

Ricerca computerizzata di record medici

Identificazione di soggetti con CKD

Il grande studio NEOERICA (Early Renal Interventio by Computerized Assessment) (Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney International*. 2007; 72(1):92–99) ha utilizzato una ricerca computerizzata per estrarre dati retrospettivi di pazienti di cui erano disponibili valori di creatinina nel sangue validi, estratti da 17 studi medici nel Regno Unito (N=38.262 con valori di creatinina nel sangue validi). L'obiettivo dello studio era quello di verificare se le cartelle cliniche computerizzate contenessero informazioni sufficienti per stimare la prevalenza della MRC, le sue comorbidità, così come le terapie utilizzate e il raggiungimento dei valori-target di pressione arteriosa. La ricerca ha consentito di identificare 11.731 (30,7%) soggetti con eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC. Solamente 242 (2,1%) di questi sono stati classificati nei record come diagnosi renali. La codificazione delle diagnosi renali migliorava con il declino della funzionalità renale.

La validazione dello studio NEOERICA (Anandarajah S, Tai T, de Lusignan S et al. The validity of searching routinely collected general practice computer data to identify patients with chronic kidney disease (CKD): a manual review of 500 medical records. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2005; 20(10):2089–2096) è stata eseguita attraverso una ricerca manuale di cartelle cliniche di un solo studio dell'UK. La ricerca computerizzata aveva permesso di identificare 492 soggetti con MRC, stadio 3-5 (la prevalenza aggiustata dello stadio 3-5 era del 5,1%). Solamente 36 (7,3%) soggetti tra quelli identificati come pazienti affetti da MRC erano conosciuti ai servizi di nefrologia o avevano una diagnosi renale sulla cartella. Attraverso la ricerca manuale delle cartelle cliniche è stato possibile identificare altri 4 casi di MRC, persi con la ricerca computerizzata.

Obiettivi clinici

Lo studio NEOERICA ha mostrato che i valori-target di pressione arteriosa non sono stati ottenuti nella maggior parte dei casi. Sono stati raggiunti valori di pressione arteriosa <130/80 mmHg solo da 63/461 (13,7%) soggetti con ipertensione e eGFR <30 ml/min/1,73 m² SC, da 571/6235 (9,2%) pazienti con ipertensione e eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² SC e da 270/1313 (20%) soggetti con diabete, ipertensione e eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC.

Programmi per la gestione della malattia

Obiettivi clinici

In due pubblicazioni dello studio ORC UK (Optimal Renal Care UK) è stata valutata l'utilità di un programma per la gestione della malattia, basato su linee guida e algoritmi, per l'identificazione, la

gestione e l'appropriato riferimento di pazienti con MRC. Una delle due pubblicazioni (**Richards** N, Harris K, Whitfield M et al. Primary care-based disease management of chronic disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2008; 23(2): 549–555) mostra che, a 9 mesi dall'inizio del programma, è significativamente aumentata la percentuale di pazienti con valori di colesterolo a target (64,5% al baseline; 75% dopo 9 mesi; $p=0,001$). E' anche aumentata la percentuale di pazienti con MRC stadio 3-5, senza diabete e con PCR <100, che è rientrata nel target dei valori di pressione arteriosa, dopo 9 mesi dall'inizio del programma (37,1% al baseline; 53,2% dopo 9 mesi: $p=0,001$).

Per altri obiettivi clinici, come colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi non sono state riscontrate differenze significative dal basale, così come non sono state osservate differenze per i valori di pressione arteriosa in pazienti con MRC stadio 3-5, con diabete e PCR >100.

Mantenimento della funzionalità renale

Nella pubblicazione di **Richards** et al. è mostrata una riduzione significativa del declino di eGFR dopo 12 mesi di programma per la gestione della malattia ($\geq 0,32$ ml/min/1,73 m² SC), rispetto ai 9 mesi precedenti il programma ($\geq 3,69$ ml/min/1,73 m² SC, $p=0,001$). Una riduzione significativa è stata anche riscontrata nei soggetti con declino di eGFR ≥ 5 ml/min/1,73 m² SC ($\geq 9,90$ ml/min/1,73 m² SC prima del programma vs $\geq 1,70$ ml/min/1,73 m² SC dopo il programma; $p<0,001$).

Impatto della notifica dell'eGFR sul deferimento al nefrologo

L'altra pubblicazione dell'ORC UK (**Richards** N, Harris K, Whitfield M et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 2008; 23(2): 556–561) ha mostrato che, dopo l'inizio di un programma per la gestione della malattia, il numero dei pazienti deferiti al nefrologo è aumentato 2,7 volte rispetto al periodo precedente. A seguito, però, dell'istituzione di un servizio di valutazione del deferimento, il tasso di deferimento si è ridotto rapidamente e dopo 6 mesi i nuovi pazienti con MRC stadio 4-5, deferiti al nefrologo, erano in media 5 (incidenza dello 0,16%). Il tasso era rapportato alla capacità del servizio locale di nefrologia.

Strumenti per la predizione della progressione rapida della disfunzione renale

In uno studio *case-series* (**Hemmelgarn** BR, Culleton BF, Ghali WA. Derivation and validation of a clinical index for prediction of rapid progression of kidney dysfunction. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2007; 100(2):87–92) è stato sviluppato in pazienti ≥ 66 anni (età media 76,1 anni, N=6789) uno strumento clinico per l'identificazione di soggetti a rischio di progressione rapida della malattia renale ($\geq 25\%$ in media di riduzione di eGFR in 2 anni), che è stato successivamente validato in un'altra coorte di soggetti più anziani (N=3395). I trattamenti condotti a valori di creatinina di riferimento sono stati utilizzati per determinare le categorie di malattia, che sono poi state prese in considerazione in un'analisi di regressione logistica stepwise. Gli score di rischio sono stati calcolati per ciascun paziente e successivamente categorizzati per classi di rischio da I a V. L'albuminuria non è stata inclusa nel modello e le categorie di malattia, assegnate in base al trattamento, possono misclassificare e sottostimare la reale prevalenza di una determinata patologia. L'analisi multivariata ha mostrato che l'età >75 anni, cardiopatia, diabete, gotta e terapie antiemetiche erano associate significativamente alla progressione della disfunzione renale. Sia nella prima che nella seconda coorte i soggetti nell'indice di rischio della Classe V avevano un rischio di progressione della malattia renale di tre volte superiore ai pazienti nell'indice di rischio della Classe I. Il c-statistico del

modello, 0,59, indica una scarsa capacità di distinzione tra pazienti con e senza rischio di progressione rapida della malattia renale.

Utilità dell'equazione di Framingham per la predizione di eventi cardiaci in soggetti con MRC

L'equazione di Framingham per la predizione di eventi cardiaci (infarto del miocardio e cardiopatia coronarica letale) a 5 e 10 anni, in soggetti con MRC, ha mostrato scarsa capacità di discriminare i soggetti che avevano avuto eventi cardiaci da quelli non ne avevano avuto, nei dati aggregati dei pazienti con MRC inclusi negli studi ARIC e CHRIS (Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(3):217–224). L'equazione di Framingham ha identificato correttamente gli uomini con MRC che avrebbero sviluppato un evento cardiaco entro 10 anni solo il 60% delle volte, rispetto al 69% delle volte in cui ha identificato un evento cardiaco nella coorte di uomini senza MRC e il 73% nella coorte originale di Framingham. La capacità di discriminazione eventi cardiaci a 10 anni è risultata del 73% in donne con MRC, rispetto al 76% nella coorte di Framingham.

L'equazione di Framingham ha sottostimato la predizione di eventi cardiaci quando gli uomini con MRC sono stati stratificati nei quintili di rischio di Framingham. Per gli uomini la calibrazione è risultata scarsa sia a 5 anni (chi-quadrato 33,4, $p < 0,001$), sia a 10 anni (chi-quadrato 71,3, $p < 0,001$). L'equazione di Framingham ha anche sottostimato la predizione di eventi cardiaci in donne con MRC, con scarsa calibrazione sia a 5, sia a 10 anni. Risultati migliori sono stati ottenuti con modelli ricalibrati, sebbene per gli uomini con MRC la predizione rimanesse scarsa. Nelle donne con MRC, invece, la ricalibrazione non ha mostrato differenze significative tra gli eventi cardiaci predetti e quelli osservati in modelli di probabilità a 5 e 10 anni.

Raccomandazioni

♣ Nessuna raccomandazione. Il GdL ha trovato carenti, anche se potenzialmente efficaci, sia i programmi per la gestione della malattia, sia i programmi per la predizione di un rapido declino della funzionalità renale, utilizzati negli studi inclusi. Ha però concordato che sarebbe utile implementare strumenti diversi per l'identificazione dei pazienti con MRC e per l'identificazione di pazienti con MRC a rischio di progressione della malattia.