

Lg

LINEA GUIDA

Sistema nazionale
per le linee guida



Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto



Ministero della Salute



Nota per gli utilizzatori

Le linee guida rappresentano uno strumento utile a garantire il rapido trasferimento delle conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nella condotta clinica quotidiana.

Si tratta di raccomandazioni di buona pratica – formulate da panel multidisciplinari di professionisti – in cui trovano opportuna sintesi le migliori prove disponibili in letteratura e le opinioni degli esperti, a beneficio degli operatori sanitari e degli amministratori, per una migliore qualità e appropriatezza dell'assistenza resa al paziente.

Le linee guida non offrono degli standard di cura cui riferirsi acriticamente e in maniera decontestualizzata. Al contrario, tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari.

Per tale ragione, l'aderenza alle linee guida non rappresenta di per sé la garanzia di un buon esito delle cure. In definitiva, spetta alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

Tuttavia, ogni significativa deviazione dalle raccomandazioni espresse nelle linee guida – in quanto regole di condotta riconosciute, ben fondate e largamente condivise – dovrebbe sempre poter trovare delle motivazioni basate su solide valutazioni di opportunità, argomentate e chiaramente esplicitate nella documentazione clinica.



Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto

LINEA GUIDA 23

Data di pubblicazione: gennaio 2012
Data di aggiornamento: gennaio 2015

Redazione

Giulia Candiani, Raffaella Daghini, Zadiq, Milano

Impaginazione

Luisa Goglio

Il presente documento è stato realizzato con il finanziamento della Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della salute, nell'ambito delle attività del Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SiVeAS)

Presentazione

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta ormai un problema di vaste dimensioni che coinvolge, oltre ai nefrologi, anche i medici di medicina generale e numerose categorie di specialisti. È 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, alla prognosi e alla 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 prove 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 prove, 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 i 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

Gruppo di lavoro

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Alfonso Mele Istituto superiore di sanità

COMITATO PROMOTORE

Alessandro Balducci Complesso ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Roma

Giovanni Cancarini Università degli studi e Azienda ospedaliera Spedali Civili, Brescia

Carmine Zoccali Dipartimento di 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 Azienda ospedaliera Spedali Civili, Brescia

Achille Caputi Società italiana di farmacologia (SIF)

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 (SIA)

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 di 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 Azienda ospedaliera Spedali Civili, Brescia

Italia Perruzza Complesso ospedaliero San Giovanni-Addolorata, Roma

DOCUMENTALISTI

Maurella Della Seta Istituto superiore di sanità, Roma

Scilla Pizzarelli Istituto superiore di sanità, Roma

COMITATO DI SCRITTURA DEL DOCUMENTO

Franca D'Angelo Istituto superiore di sanità, Roma

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

Gaspere 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

SI RINGRAZIA

Marco Galliani Ospedale Sandro Pertini, Roma

Nota sullo schema di *grading*

Aderendo alla metodologia della linea guida originaria¹, 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.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

Indice

Introduzione	9
Metodi	11
- Percorso di elaborazione di una linea guida	11
- Chi ha elaborato la linea guida	12
- Fasi di sviluppo della linea guida	12
- Gruppo promotore	12
- Costituzione del <i>panel</i> multidisciplinare di esperti	12
- Adattamento/aggiornamento della linea guida NICE	13
- Nuova revisione sistematica	16
- Grading delle raccomandazioni	16
- Revisione esterna del documento finale	17
- Aggiornamento, diffusione, implementazione	17
- Disponibilità del testo integrale	17
Quesiti e raccomandazioni	19
- Quesito 1: Qual è il miglior test diagnostico per valutare la funzionalità renale nella pratica clinica?	19
- 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?	25
- Quesito 3: Quali sono la sensibilità e la specificità delle strisce reattive per individuare proteine e sangue nelle urine dei pazienti?	26
- 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?	28
- Quesito 5: Quali sono le indicazioni all'ecografia renale per i soggetti affetti da MRC?	29
- 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?	31

- **Quesito 7:** Quali soggetti dovrebbero essere valutati per la presenza di MRC? 39
- **Quesito 8:** Quando la velocità di riduzione del filtrato glomerulare può essere considerata clinicamente significativa nei soggetti affetti da MRC? 42
- **Quesito 9:** Quali fattori possono essere associati a incremento della progressione della MRC? 45
- **Quesito 10:** Quali sono i criteri per l'invio del paziente alle cure dello specialista? 49
- **Quesito 11:** Nei pazienti con MRC il miglioramento degli stili di vita può rallentare la progressione della malattia? 50
- **Quesito 12:** Quali interventi sulla dieta sono associati al miglioramento degli esiti renali nei soggetti affetti da MRC? 53
- **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? 56
- **Quesito 14:** Quali sono i farmaci antipertensivi più appropriati per rallentare la progressione della malattia e ridurre la mortalità? 58
- **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? 71
- **Quesito 16:** Il rapporto rischio/beneficio degli inibitori del SRAA varia con l'età? 74
- **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? 76
- **Quesito 18:** Nei soggetti affetti da MRC con proteinuria, le statine riducono la proteinuria e il rischio di progressione della malattia? 81
- **Quesito 19:** Nei soggetti affetti da MRC con dislipidemia, gli agenti ipolipemizzanti riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità confrontati con placebo? 81
- **Quesito 20:** Le terapie antiaggreganti e anticoagulanti riducono la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da MRC? 86
- **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?	88
- Quesito 22: Quali sono gli esiti sfavorevoli associati a ematuria microscopica isolata e le sue modalità di gestione nei soggetti affetti da MRC?	89
- 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?	90
- Quesito 24: Quali sono i rischi e i benefici dell'uso di bifosfonati nella prevenzione dell'osteoporosi nei soggetti affetti da MRC?	93
- Quesito 25: Quale tipo, se necessario, di vitamina D o analogo dovrebbe essere somministrato ai soggetti affetti da MRC?	97
- Quesito 26: Quali chelanti del fosforo, se necessario, dovrebbero essere somministrati ai soggetti affetti da MRC?	104
- Quesito 27: Il trattamento dell'anemia in pazienti con malattia renale cronica	117
- 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?	120
- Quesito 29: Quali strumenti sono necessari nella gestione territoriale per i medici di famiglia e per gli operatori di cure primarie?	123
Appendice 1: Acronimi e abbreviazioni	127
Appendice 2: Glossario dei termini epidemiologici	129

Introduzione

La malattia renale cronica (MRC) è ormai emersa come un problema di salute pubblica di prima grandezza su scala mondiale¹.

Istituzioni internazionali come il Center for Disease Control and Prevention identificano la MRC come una delle grandi priorità² dell'era della transizione epidemiologica, e una revisione sistematica della prevalenza della malattia in Europa ha messo in luce che nei paesi europei il problema è dello stesso ordine di grandezza riscontrato negli Stati Uniti³. In Gran Bretagna sono stati varati piani articolati per individuare i soggetti con disfunzione renale o con gradi minori d'insufficienza renale⁴. La prevalenza della MRC varia in rapporto all'età media della popolazione di riferimento e alle condizioni socioeconomiche¹.

Si stima che, sebbene la percentuale sia più bassa che negli Stati Uniti dove 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 norma⁵. In Italia il problema è virtualmente sconosciuto alla popolazione ed è 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: l'iniziativa ha proposto una classificazione. Gli esperti che hanno aderito all'iniziativa hanno prodotto una classificazione delle malattie renali unica e applicabile su scala mondiale, 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 cinque stadi è stata ormai adottata su scala mondiale ed è stata rifinita in vari documenti di cui l'ultimo risale a luglio 2011⁶.

Per selezionare le basi conoscitive utili per la prevenzione e il trattamento della MRC, l'Istituto superiore della sanità (ISS) ha promosso una iniziativa finalizzata ad adattare linee guida preesistenti specifiche per la malattia renale cronica prodotte nel 2008 dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁷. L'iniziativa coinvolge tutti gli attori professionali interessati al problema, dai metodologi dell'ISS ai rappresentanti di varie società scientifiche, coinvolte in via indiretta o diretta con la diagnosi e la cura delle malattie renali.

Questo documento è il risultato dello sforzo collegiale di aggiornamento delle cono-

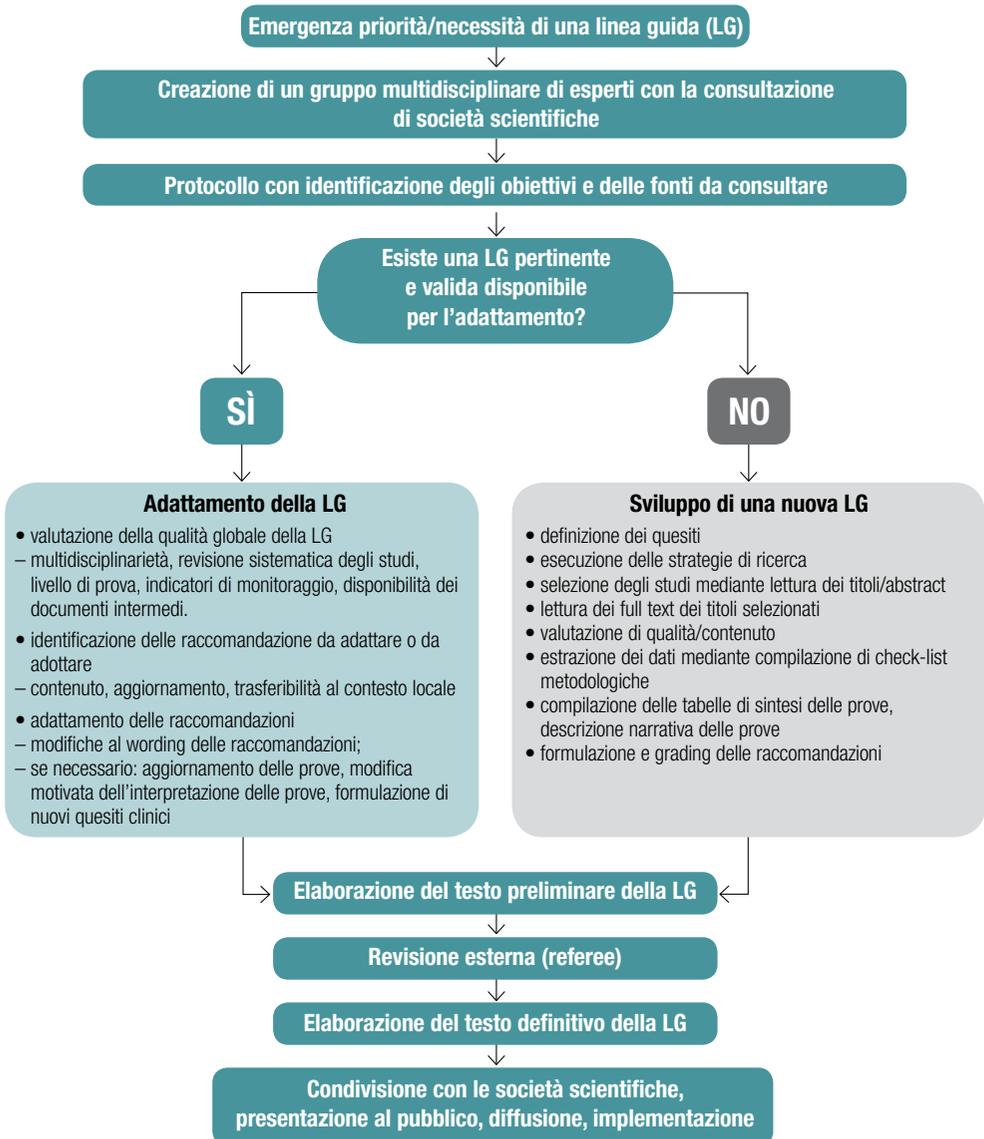
scenze sedimentate nelle linee guida NICE prodotte nel 2008. Sulla base di una revisione sistematica della letteratura posteriore alla pubblicazione delle linee guida inglesi, il *panel* di esperti ha deciso di focalizzare l'attenzione su 29 quesiti specifici relativi alla malattia renale cronica. I 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.

Bibliografia

1. Guh DP, Zhang W et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors – United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(8):161-5. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm> (visitato il 15-12-2011).
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". *NDT Plus* 2010;3(3):213-24.
4. Stevens PE, O'Donoghue DJ et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007;72(1):92-9.
5. Gambaro G, Yabarek T et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(11):1946-53.
6. Levey AS, de Jong PE et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

Metodi

Percorso di elaborazione di una linea 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 per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS)¹. Le diverse fasi sono descritte nei paragrafi seguenti.

Gruppo promotore

Il gruppo promotore, costituito da tre nefrologi, ha inoltrato esplicita richiesta per la produzione di una linea guida sulla malattia renale cronica al SNLG-ISS.

Successivamente, il 19 giugno 2009, il gruppo ha incontrato, 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 sull'argomento pubblicata dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) nel 2008², 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 i rappresentanti delle principali società scientifiche e associazioni di pazienti del settore ed esperti indipendenti, affiancati da esperti di EBM (*evidence-based 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 per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità¹.

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 dal Sistema nazionale per le 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 a 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 favorendo il risparmio di risorse.

Su proposta del comitato promotore è stato deciso di adattare/aggiornare la linea guida NICE del 2008², la più recente pubblicazione di qualità, al momento del primo incontro, che affronta 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 alla formulazione, ma, su suggerimento del comitato promotore, la revisione sistematica della letteratura non è stata aggiornata per tutti i quesiti, in quanto per alcuni di essi non erano stati pubblicati nel frattempo studi in grado di modificare le precedenti raccomandazioni.

È 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 banche dati. A seconda dei quesiti sono state consultate le banche dati 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 a 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 antipertensivi 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?

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 della linea guida NICE².

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 selezionati ha prodotto un'ulteriore selezione. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione qualitativa e l'estrazione dei dati è stata effettuata da professionisti appositamente formati mediante corsi dedicati. La valutazione qualitativa è stata eseguita con il supporto delle *checklist* 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 disponibili 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 e non strutturato della letteratura, utilizzando solo alcuni recenti RCT o linee guida da loro stessi suggeriti.

Per questo aggiornamento è stato considerato il range temporale gennaio 2008-giugno 2011.

Questo aggiornamento parziale ha riguardato i seguenti quesiti:

- **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 studio SHARP³, un RCT 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 prove e le raccomandazioni della linea guida KDIGO⁴
- **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 prove e le raccomandazioni della linea guida KDIGO⁴
- **Quesito 25:** Quale tipo, se necessario, di vitamina D o analogo dovrebbe essere somministrato ai soggetti affetti da MRC? Sono state utilizzate le prove e le raccomandazioni della linea guida KDIGO⁴
- **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 Practice⁵, il recente aggiornamento specifico del NICE⁶ e i risultati dello studio TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® – darbepoetin alpha – Therapy)^{7,8}.

Adozione/adattamento delle revisioni sistematiche e delle raccomandazioni della linea guida 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 NICE², 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 originaria²:

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

Per questo quesito è stato elaborato un filtro di ricerca, utilizzato per l'interrogazione delle 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 KDIGO⁴ in merito ai chelanti del fosforo.

Grading delle raccomandazioni

Aderendo alla metodologia della linea guida originaria², 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 da 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 integrale

Il testo integrale della linea guida è disponibile sul sito SNLG-ISS (<http://www.snlg-iss.it>).

I documenti intermedi di lavoro sono disponibili previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: snlg.lineeguida@iss.it).

Bibliografia

1. Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. PNLG, Roma, 2002. Disponibile all'indirizzo: http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG (visitato il 15-12-2011).
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
3. Baigent C, Landray MJ et al. 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;377(9784):2181-92.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
5. Locatelli F, Covic A et al. 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;25:2846-50.

6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Anaemia management in people with chronic kidney disease. Key priorities for implementation. NICE, London, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://publications.nice.org.uk/anaemia-management-in-people-with-chronic-kidney-disease-cg114/key-priorities-for-implementation> (visitato il 15-12-2011).
7. Pfeffer MA, Burdmann EA et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
8. Solomon SD, Uno H et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:1146-55.

Quesiti e raccomandazioni

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

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi di coorte, studi diagnostici
Studi reperiti	452
Studi selezionati	67
Studi estratti	21

Sintesi delle prove

Lo studio di Botev et al¹, condotto su oltre 2.000 pazienti, confronta, per il calcolo dell'eGFR, la formula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) a 4 parametri e la formula di Cockcroft-Gault (CG), 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 del 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 Prigent², basata su 4 studi per un totale di 2.350 pazienti con GFR tra 24 e 48 ml/min/1,73 m² SC 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 et al³, 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 Rigalleau⁴, condotto su 161 pazienti diabetici con GFR (basato su clearance del Cr-EDTA) di 60 ml/min/1,73 m² SC.

Willems et al⁵ studiano, in 67 pazienti diabetici con creatinina normale, la performance di cistatina, MDRD e creatinina, adottando il Cr-EDTA come test di riferimento.

La sensibilità nell'identificazione di GFR <80 ml/min/1,73 m² 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 et al⁶, in 27 pazienti donne con BMI <18 si evidenzia una scarsa correlazione fra creatininemia e GFR (AUROC =0,61) e una migliore performance della cistatina (AUROC =0,86).

Emara et al⁷ 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 ≤60 ml/min/1,73 m² SC evidenziano la superiorità delle formule basate sulla creatinina (MDRD-IDSM), per il miglior bilancio tra sensibilità e specificità (LR+ per MDRD 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 del 80%.

Fontseré et al⁸, invece, utilizzando il Cr-EDTA su 40 soggetti caucasici con MRC in stadio 3-4 (GFR: 22-60 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 meno influenzate dallo stato nutrizionale dei soggetti.

Anche Hojs et al⁹, 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 risulta pari a 89,6%, 92,7% e 96,4%, rispettivamente, mentre la specificità è pari a 88,2%, 93,2% e 92,2%. La migliore AUC è quella della cistatina (0,980), seguita dalla MDRD (0,977) e dalla CG (0,948).

In un altro studio, Hojs et al¹⁰, in 252 soggetti con clearance 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 et al¹¹ valutano un nuovo coefficiente per la formula MDRD, applicato a 878 pazienti asiatici, riuscendo a migliorare la performance della formula, miglioramento confermato con la misurazione della clearance dell'inulina.

Ozmen et al¹², su 110 pazienti testati con ⁹⁹Tc DTPA, evidenziano la scarsa performance della 4-MDRD e della CG per soggetti con BMI >25.

Reinhardt et al¹³ testano su 20 pazienti un metodo di misura del GFR basato su metodica ELISA FIT Gd-DTPA, confermata da iodotalimato, giungendo a risultati che necessitano di ulteriori approfondimenti.

Xie et al¹⁴ osservano 524 pazienti con GFR tra 25 e 55 ml/min/1,73 m² SC (reference

iotalamato), provenienti da un altro studio, indagando la validità della MDRD nella stima dello slope del GFR ed evidenziando una sottostima del peggioramento del GFR a opera del MDRD.

Zahran et al¹⁵, 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 la MRC in stadio 3, mentre la formula di Virga funziona meglio a livelli inferiori di GFR (stadio 2).

Mueller et al¹⁶ utilizzano la clearance della sinistrina quale reference test in 28 pazienti diabetici normo creatinemic, riportando scarse correlazioni con altre misure (cl creatinina e cistatina).

Levey et al¹⁷ sviluppano e validano una nuova formula per il calcolo del GFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI) in oltre 12.000 soggetti (rivalutati a partire da una revisione della letteratura), confrontandola con la MDRD e utilizzando la clearance dell'iotalamato 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 del campione.

Lo studio diagnostico di Stevens et al¹⁸, con i dati di 3.896 pazienti estratti da 16 studi in cui erano presenti i valori di GFR, ha valutato la performance dell'equazione CKD-EPI e di 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 bias simili (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 di 30-59 ml/min/1,73 m² SC 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 di 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 di 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, 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 SC.

Lo studio cross-sectional di Michels et al¹⁹ utilizza i dati di 271 soggetti, tra possibili donatori e di pazienti afferenti all'Academic Medical Centre di Amsterdam, di cui si dispone del valore di GFR misurato con ¹²⁵I-iotalamato. Con questi valori (gold standard) sono confrontate le stime ottenute con tre differenti formule – CG, MDRD e CKD-EPI – per calcolarne la precisione, l'accuratezza e i bias. La formula MDRD mostra la più bassa media complessiva di bias, mentre la maggiore accuratezza si ottiene con la formula CKD-EPI (p <0,01 confrontata con CG), sebbene la differenza con la formula MDRD non sia statisticamente significativa (p =0,14). Si classificano correttamente il 63% dei pazienti con la formula CG, il 65% con la formula MDRD e il 69% con la formula CKD-EPI. I bias assoluti di tutte le formule sono in relazione con l'età. Per le formule MDRD e CKD-EPI, i bias assoluti sono anche in relazione con il GFR; per la CG dipendono 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 (età media: 44 anni).

Matsushita et al²⁰ analizzano i dati dell'Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, uno studio di coorte prospettico condotto su 15.792 soggetti di mezza età e di differenti comunità degli Stati Uniti. 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/1,73 m² SC) misurate con CKD-EPI e MDRD, con il rischio di ESRD, mortalità, eventi ischemici cardiaci e cerebrali. Con l'equazione CKD-EPI sono riclassificati in categorie di eGFR più basse i soggetti con eGFR MDRD ≥120 ml/min/1,73 m² SC, 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/1,73 m² SC e tra 30 e 59 ml/min/1,73 m² SC, rispettivamente, sono riclassificati e inclusi in categorie di eGFR più alte; non è riclassificato alcun paziente già classificato con eGFR MDRD tra 90 e 119 ml/min/1,73 m² SC o <30 ml/min/1,73 m² SC. Pertanto la prevalenza di MRC in stadio 3-5 si riduce da 2,7% a 1,6%. I soggetti con eGFR MDRD tra 30 e 59 ml/min/1,73 m² SC riclassificati in una categoria superiore mostrano un rischio minore rispetto a quelli rimasti nella medesima categoria (ESRD *incidence rate ratio*: 0,10; IC 95%: 0,03-0,33; mortalità: 0,30; IC 95%: 0,19-0,48; CHD: 0,36; IC 95%: 0,21-0,61; stroke: 0,50; IC 95%: 0,24-1,01). Risultati simili si osservano per i partecipanti con eGFR MDRD tra 60 e 89 ml/min/1,73 m² SC. Questo trend viene spiegato almeno in parte da una più frequente riclassificazione di giovani, donne e bianchi.

Il miglioramento della riclassificazione dei partecipanti con eGFR <120 risulta positivo per tutti gli outcome (p <0,001).

La Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium meta-analysis²¹, la più estesa metanalisi pubblicata finora sul rischio di morte e di 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/1,73 m² SC e alla sovrastima dei valori <15 ml/min/1,73 m² SC e un peggioramento della performance per soggetti con valori estremi di BMI.

Un'analisi basata su 12.000 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 la CKD-EPI è da preferire alla MDRD, particolarmente nel range di filtrato glomerulare >60 ml/min/1,73 m² SC.

Raccomandazioni

- ▶ La creatinemia è un indicatore poco sensibile delle variazioni del GFR. Quando è richiesto il dosaggio della creatinemia, i laboratori clinici dovrebbero riportare accanto al suo risultato anche una stima del GFR (eGFR) utilizzando una equazione predittiva.*
- ▶ 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, utilizzando i test per la creatinina con calibrazione tracciabile con un materiale di riferimento standardizzato (entrambe le equazioni risultano attendibili per valori di GFR fra 20 e 60 ml/min/1,73 m² SC; per valori di GFR >60 ml/min/1,73 m² SC sarebbe invece da preferire la CKD-EPI). I test ideali da impiegare sono i test per la creatinina specifici e privi di bias in confronto agli IDMS (per esempio test enzimatici). Laddove siano impiegati test non specifici (per esempio il test Jaffé), utilizzare i fattori di aggiustamento test-specifici più appropriati, per minimizzare le variazioni tra laboratori (per esempio quelli forniti da schemi nazionali di valutazione della qualità esterna). Per valori di GFR <20 ml/min/1,73 m² 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).**
- ▶ Interpretare con cautela i valori di eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² SC, se stimati con la formula MDRD, ricordando che eGFR è tanto meno accurato quanto maggiore è il valore di GFR.
- ▶ Laddove sia richiesta la misurazione altamente accurata del GFR (per esempio durante il monitoraggio della chemioterapia e nella valutazione della funzionalità renale in

* L'eGFR può essere meno affidabile in determinate situazioni (per esempio 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 (per esempio asiatici e cinesi). Nei pazienti anziani la creatinemia può risultare normale in presenza di disfunzione renale.

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

potenziali donatori viventi), adottare un gold standard (inulina, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, ^{125}I -io-talamato o ioexolo, o almeno due misure separate della clearance della creatinina con raccolta urine delle 24 ore).

- ▶ Nei soggetti con valori estremi di massa muscolare (per esempio atleti di body building, amputati, soggetti con ipotrofia muscolare) e nei paziente anziani, interpretare l'eGFR con cautela: masse muscolari ridotte causano una sovrastima, mentre masse muscolari eccessive causano una sottostima.

Bibliografia

1. Botev R, Mallié JP et al. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(5):899-906.
2. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med* 2008;38(1):32-46.
3. Rigalleau V, Lasseur C et al. Progression-related bias in the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Metabolism* 2008;57(10):1428-33.
4. Rigalleau V, Beauvieux MC et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34(5):482-9.
5. Willems D, Wolff F et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes. *Clin Biochem* 2009;42(1-2):108-10.
6. Delanaye P, Cavalier E et al. Cystatin C or creatinine for detection of stage 3 chronic kidney disease in anorexia nervosa. *Nephron Clin Pract* 2008;110(3):c158-63.
7. Emara M, Zahran A et al. How to best define patients with moderate chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2008;110(4):c195-206.
8. Fontseré N, Esteve V 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 Clin Pract* 2009;112(3):c164-70.
9. Hojs R, Bevc S et al. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2008;70(1):10-7.
10. Hojs R, Bevc S et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2008;30(2):181-6.
11. Matsuo S, Imai E et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):982-92.
12. Ozmen S, Kaplan MA et al. Role of lean body mass for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease with various body mass indices. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(2):171-6.
13. Reinhardt CP, Germain MJ et al. Functional immunoassay technology (FIT), a new approach for measuring physiological functions: application of FIT to measure glomerular filtration rate (GFR). *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295(5):F1583-8.
14. Xie D, Joffe MM et al. A comparison of change in measured and estimated glomerular filtration rate in patients with nondiabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1332-8.
15. Zahran A, Hossain MA et al. Validation of the Virga GFR equation in a renal transplant population. *Nephron Clin Pract* 2008;109(3):c140-7.
16. Mueller TF, Raeder J et al. Cystatin C does not detect acute changes in glomerular filtration rate in early diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2008;30(1):21-9.
17. Levey AS, Stevens LA et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
18. Stevens LA, Schmid CH 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;56(3):486-95.
19. Michels WM, Grootendorst DC et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1003-9.
20. Matsushita K, Selvin E 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;55(4):648-59.
21. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81.

• **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?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	tutti i tipi di studio
Studi reperiti	267
Studi selezionati	3
Studi estratti	1

Sintesi delle prove

Dei tre studi selezionati attraverso la lettura di titoli e abstract, uno solo è risultato pertinente al quesito. Lo studio di Larsson et al¹ è uno studio prospettico che mette in correlazione due indagini di laboratorio utilizzate per l'identificazione della malattia renale. In 7 persone sane di sesso maschile non sono evidenziate variazioni circadiane della creatininemia. Una piccola ma significativa riduzione della creatininemia e quindi un aumento del eGFR si manifesta a 1,5 ore dall'ingestione di un pasto completo.

Nel relativo quesito della linea guida NICE² è emersa una variabilità circadiana della creatininemia, un aumento della stessa dopo un pasto a base di carne e un lieve ma significativo aumento di eGFR dopo un pasto vegetariano.

Conclusioni

L'unico studio reperito non modifica sostanzialmente il *corpus* delle prove a sostegno delle raccomandazioni elaborate nella linea guida NICE a proposito di questo 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 sottoposto a test, il dato va confermato entro 2 settimane. Nell'interpretazione delle variazioni dell'eGFR, considerare una variabilità biologica (±5%) della creatininemia e analitica.

Bibliografia

1. Larsson A, Akerstedt T 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. *Chronobiol Int* 2008;25(6):1047-61.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **Quesito 3** • Quali sono la sensibilità e la specificità delle strisce reattive per individuare proteine e sangue nelle urine dei pazienti?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	EMCare, British Nursing Index, Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	84
Studi selezionati	6
Studi estratti	4

Sintesi delle prove

Lo studio diagnostico di Collier et al¹ 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 del 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 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 et al² vogliono valutare la performance diagnostica dello strip Clinitek nell'individuazione di ACR nella popolazione generale e in pazienti diabetici. Vengono testati 201 campioni di urine di pazienti partecipanti allo studio INCIPLE 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 del 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 et al³ cercano di dimostrare l'associa-

zione 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 dei dipstick nel diagnosticare il cancro o i calcoli dà i seguenti risultati: sensibilità 94%, specificità 6%, valore predittivo positivo 21, valore predittivo negativo 80. Lo studio non è pienamente pertinente al quesito.

Siedner et al⁴ conducono uno studio diagnostico retrospettivo 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. Vengono analizzati 2.224 campioni di urine utilizzando come test di riferimento la proteinuria totale misurata nelle 24 ore. Il Clinitek mostra sensibilità 82%, specificità 86%, valore predittivo positivo 85,5, valore predittivo negativo 83,3, contro una sensibilità del 97,7%, una specificità del 62%, un valore predittivo positivo di 61,5, un valore predittivo negativo di 97,7 dell'Atlas e una sensibilità del 85,5%, una specificità del 59,4%, un valore predittivo positivo di 61,4, un valore predittivo negativo di 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, in alternativa, il PCR. L'ACR è il metodo raccomandato per i pazienti a rischio cardiovascolare e in particolare per i diabetici.*

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

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

• **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?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali, studi diagnostici
Studi reperiti	235
Studi selezionati	2
Studi estratti	1

Sintesi delle prove

Un solo studio tra tutti quelli reperiti risulta rispondere al quesito, quello di Sampaio e Delfino¹. In questo studio vengono esaminati l'accuratezza diagnostica e i costi dell'albuminuria (UAC) e del rapporto albumina/creatinina (ACR) su un campione di urine spot del mattino, rispetto all'albuminuria nelle 24 ore 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 di cui 17 di tipo 1 e 176 di tipo 2). Il coefficiente di correlazione fra ACR in urine spot del mattino ed albuminuria 24 ore in pazienti diabetici è $r = 0,7$. Al valore di cut-off di ACR = 27,3 mg/g la sensibilità è del 83,3% (75,4-89,5%) e la specificità è del 80,9% (74,3-86,5%). Al cut-off di 30 mg/g i falsi negativi sono del 23%. ACR ha una sensibilità simile ma una specificità superiore nei diabetici di tipo 1 rispetto a quelli di tipo 2: al cut-off di 30 mg/g la specificità è del 84,5% (75-91%) rispetto al 66,3% (55-76%).

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

Gli studi esaminati per il medesimo quesito nella linea guida del NICE² giungono a risultati simili, limitatamente a questo tipo di confronto.

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

Conclusioni

L'unico studio reperito non confronta direttamente il rapporto albumina/creatinina con il rapporto proteina/creatinina. I risultati di tale lavoro, che utilizza come reference standard l'albuminuria nelle 24 ore, sono comunque in linea con quelli a supporto delle raccomandazioni della linea guida del NICE²; 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* il 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 ≥ 265 mg/g (approssimativamente equivalente a un PCR ≥ 442 mg/g e a una escrezione urinaria di proteine $\geq 0,5$ g/24 h).
- ▶ In soggetti diabetici la microalbuminuria (ACR > 22 mg/g negli uomini e ACR > 30 mg/g nelle donne) si deve considerare clinicamente significativa.
- ▶ L'escrezione urinaria di albumina/proteine dovrebbe essere quantificata sia nei soggetti diabetici sia in quelli non diabetici con valori di GFR < 60 ml/min/1,73 m² 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² SC se si ha un forte sospetto di MRC.

Bibliografia

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Sampaio E, Delfino VD. Assessing albuminuria in spot morning samples from diabetic patients. <i>Arq Bras Endocrinol Metabol</i> 2008;52(9):1482-8. 2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic | <p>kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: http://www.nice.org.uk/CG73 (visitato il 15-12-2011).</p> |
|--|---|

• **Quesito 5** • Quali sono le indicazioni all'ecografia renale per i soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

Secondo la linea guida NICE¹ non esistono prove 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 (per esempio 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 indagini di diagnostica per immagini più approfondite, come angio-tomografia computerizzata o angiografia renale con risonanza magnetica. Lo screening è indicato solo se può essere preso in considerazione un intervento correttivo (angioplastica/stent o chirurgia) in caso di stenosi significativa, fermo restando che l'angiografia rimane il gold standard e il test finale prima delle 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.

Secondo il gruppo di lavoro, è auspicabile che il paziente con familiarità per malattia renale, prima di essere sottoposto a ecografia, 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 spiegare in modo esplicito 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 di eGFR >5 ml/min/1,73 m² SC in un anno o >10 ml/min/1,73 m² SC in 5 anni) o MRC in 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 e ipertensione resistente ai farmaci dovrebbero sottoporsi a ulteriori indagini, tra cui eco-color-doppler delle arterie renali, ferma restando l'importanza dell'esame angiografico come gold standard.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary

care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **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?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	1.609
Studi selezionati	37
Studi estratti	26

Sintesi delle prove

Mortalità per tutte le cause e per malattie cardiovascolari

Lo studio di Hwang et al¹ è uno studio osservazionale che valuta il rischio di mortalità totale e per cause specifiche in 35.529 soggetti anziani (età: 75,7±5,3 anni), di cui 14.001 con malattia renale cronica (MRC) avanzata e circa il 31% 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 significativamente maggiore nei soggetti negli stadi più avanzati di MRC (3b, 4 e 5) rispetto ai soggetti con GFR >60 ml/min (stadio 2), anche dopo l'aggiustamento per età, sesso, emoglobina (Hb), pressione arteriosa (PA), obesità, dislipidemia e diabete.

L'HR per tutte le cause di morte (n =1.840) 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 et al² si propongono di valutare l'associazione fra MRC e mortalità per tutte le cause e mortalità per malattie cardiovascolari in una popolazione anziana del Regno Unito non ospedalizzata di età >75 anni. In 13.177 soggetti, seguiti per un tempo mediano di 7,5 anni, la riduzione del eGFR è indipendentemente associata a un progressivo aumento del rischio di morte per malattia cardiovas-

scolare e per tutte le cause, particolarmente nei primi 2 anni di follow-up, soprattutto nel sesso maschile e per eGFR <45ml/min/1,73 m² SC. La presenza della dipstick proteinuria non aumenta il rischio di morte per cause cardiovascolari nei pazienti anziani.

Valutare se la CKD sia un fattore di rischio per mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari in soggetti ultra 80enni giapponesi non ospedalizzati è l'obiettivo dello studio di Kagiya³. 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/1,73 m² SC (HR: 7,18; IC 95%: 1,62-31,8).

Cox et al⁴, in uno studio di popolazione su 33.386 soggetti (18.620 donne e 14.766 uomini) con più di 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/1,73 m² SC.

L'effetto della gravità della MRC sul rischio di morte e di eventi cardiovascolari viene valutato in donne italiane in età postmenopausale nello studio di Perticone et al⁵. In 1.550 donne del Sud Italia in menopausa da circa 4,5 anni e seguite per circa 6 anni, la presenza di MRC moderata minimizza l'impatto negativo della menopausa sugli eventi cardiovascolari. La riduzione del eGFR risulta associata a un aumentato rischio di morte e di eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla durata della menopausa, dalla presenza di sindrome metabolica e dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. L'HR nelle donne con GFR <60 ml/min /1,73 m² SC (rispetto a GFR >60 ml/min) risulta pari a:

- 1,56 (1,17-2,08) per eventi cardiovascolari maggiori (morte, infarto, ictus, 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 ictus.

Groop et al⁶ hanno valutato invece l'incidenza ed i fattori predittivi di morte in una coorte di adulti finlandesi affetti da diabete tipo 1. In 4.201 soggetti (FinnDiane study), nel corso di un follow-up della durata mediana di 7 anni, la MRC (eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC e micro-macroalbuminuria) e la micro o macroalbuminuria risultano fattori predittivi indipendenti di morte. Anche i soggetti con eGFR >120 ml/min/1,73 m² 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 ed ESRD sono associate rispettivamente con SMR di 2,8, 9,2 e 18,3 volte più alto.

Nello studio di coorte retrospettivo di Ryan et al⁷ viene quantificato il rischio di morte per cause cardiovascolari in relazione alla severità della MRC: 17.463 soggetti con MRC e misure in serie 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 per cause cardiovascolari e aumenta con il peggioramento della MRC, soprattutto per eGFR <45 ml/min/1,73 m² SC:

- HR corretto stadio 3a: 1,0 (IC 95%: 0,93-1,06)
- HR corretto stadio 3b: 1,77 (IC 95%: 1,65-1,89)
- HR corretto stadio 4: 3,75 (IC 95%: 3,47-4,06)
- HR corretto stadio 5: 3,83 (IC 95%: 3,4-4,33).

Ninomiya T al⁸ hanno utilizzato i dati dell'ADVANCED study per valutare l'associazione fra albuminuria ed eGFR con il rischio di eventi cardiovascolari e di eventi renali in 10.640 soggetti affetti da diabete tipo 2. La presenza di albuminuria ed eGFR <60 ml/min/1,73 m² 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 in stadio 3 e microalbuminuria. La sola presenza di micro-macroalbuminuria rappresenta un importante predittore di rischio indipendente anche per valori di eGFR normale; pertanto nei soggetti con MRC in stadio 2 (eGFR: 60-89 ml/min/1,73 m² SC e UACR >30 mg/g) il rischio per tutti gli outcome è più elevato rispetto ai soggetti allo stadio 3 ma con albuminuria normale. Sono stati osservati eventi cardiovascolari nel 8,8% dei pazienti ed eventi renali nel 1%. Per ogni incremento di 10 volte il valore basale di UACR è stato calcolato un HR aggiustato per eventi cardiovascolari di 2,2 (1,09-4,43) e di 2,48 (1,74-3,52) per ogni valore basale di eGFR. È emerso che nei pazienti con UACR >300 mg/g ed eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC il rischio di eventi cardiovascolari è 3,2 volte più alto e il rischio di eventi renali è 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 et al⁹, condotto su 8.495 soggetti selezionati dallo studio PREVEND per valutare la morbilità e la mortalità cardiovascolare e la variazione nel tempo del eGFR, nel corso di un follow-up di 7,5 anni in pazienti con MRC in stadio 1, 2 e 3, utilizzando come controllo soggetti senza MRC. La presenza di albuminuria si conferma forte predittore di rischio cardiovascolare e di progressione di MRC, indipendentemente dal eGFR. Gli stadi 1 e 2 della MRC sono associati a un incremento di rischio cardiovascolare e a un declino accelerato della funzione renale rispetto ai soggetti senza MRC. I pazienti allo stadio 3 sono distinti in base a valori di UAE > o <30 mg/g. Questo consente una migliore definizione del rischio perché, nell'ambito di questo stadio, solo nei soggetti con UAE >30 mg/g si manifesta un incremento di rischio cardiovascolare, che risulta sovrapponibile a quello dei pazienti allo stadio 1 e 2; anche il declino del eGFR è più marcato nei soggetti con UAE >30 mg/g rispetto a quelli allo stadio 3 con UAE <30 mg/g. Si osserva un'incidenza di eventi cardiovascolari di 17,2 eventi/1.000 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. Emerge una forte differenza nell'incidenza di eventi cardiovascolari allo stadio 3 della MRC tra soggetti con UAE >30 mg/g (36,3 eventi/1.000 persone-anno) e <30mg/g (14 eventi/1.000 persone-anno). Si rilevano i seguenti HR (IC 95%) 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); non significativo

- stadio 3+UAE >30 mg/g: 1,6 (1,1-2,3)
- stadio 3+UAE <30mg/g: 1 (0,7-1,4).

Si registra il seguente declino di eGFR (ml/min/1,73 m² SC):

- stadio 1: -1,6 (da -1,8 a -1,3); p =0,019
- stadio 2: - 0,5 (da -0,7 a -0,4); p <0,001
- stadio 3+UAE >30 mg/g: -0,3 (da -0,07 a 0)
- stadio 3+UAE <30 mg/g: 0,2 (0-0,5); p 0,038.

Eventi cardiovascolari

Kokubo Y¹⁰, in uno studio di coorte condotto su 5.494 giapponesi, valutano l'associazione fra diversi gradi di ipertensione arteriosa e incidenza di malattia cardiovascolare (ictus e infarto del miocardio). Nei soggetti di età compresa tra 30 e 79 anni con e senza MRC e anamnesi negativa per ictus e infarto del miocardio, la MRC risulta un fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare:

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

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

Per eliminare il fattore di confondimento dell'età avanzata McCullough et al¹¹ valutano il rischio di malattie cardiovascolari in un sottogruppo di pazienti affetti da MRC che partecipano al KEEP study, condotto su 31.417 soggetti giovani o di età media (45,1±11,2 anni). La MRC risulta un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare prematura (OR: 1,44; IC 95%: 1,27-1,63), dimostrando che l'età avanzata non spiega interamente l'associazione fra MRC e malattia cardiovascolare.

L'obiettivo dello studio di prognosi di Bouchi et al¹² è valutare se eGFR è un fattore predittivo indipendente di ictus in soggetti diabetici di tipo 2. In 1.300 soggetti giapponesi con anamnesi negativa di ictus, osservati per 3,7±1,4 anni, solo la presenza di macroalbuminuria (UACR >300 mg/g) risulta indipendentemente associata al rischio di ictus. L'impatto del ridotto eGFR si manifesta solo nei pazienti con macroalbuminuria, quindi l'associazione fra ridotto eGFR e ictus è mediata dalla presenza di albuminuria.

Analizzando i dati di 2.471 soggetti del Framingham heart study (23,2% con MRC di cui 22,8% allo stadio 3b), Parikh et al¹³ osservano che i soggetti allo stadio 3b della MRC senza malattia cardiovascolare preesistente hanno un rischio di malattia cardiovascolare minore rispetto ai soggetti con malattia cardiovascolare preesistente ma non affetti da MRC (HR: 0,66; IC 95%: 0,47-0,91; p =0,01).

L'HR per la malattia cardiovascolare risulta:

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

Emerge infine che la MRC e il colesterolo HDL hanno un effetto sinergico sul rischio cardiovascolare (HR: 1,68; IC 95%: 1,33-2,12; $p < 0,0001$; p di interazione = 0,004).

Quello di Ovbiagele¹⁴ è uno studio trasversale che valuta la relazione fra MRC (definita dal livello di eGFR e presenza di proteinuria valutata come ACR) e ictus in una popolazione di età >55 anni con pregresso ictus, selezionata dalle *survey* statunitensi del NHAMES dal 1999 al 2004. La MRC (per eGFR <60 ml/min, OR: 1,93; IC 95%: 1,28-2,91) e la presenza di proteinuria (OR: 1,51; IC 95%: 1,02-2,24) risultano indipendentemente associati con il rischio di ictus 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 ictus rispetto a quelli allo stadio 1 e 2.

Ravera et al¹⁶, studiando una popolazione italiana di 7.582 soggetti (età: 69±11 anni; 53% di sesso femminile; 43% obesi) ad alto rischio, affetti da diabete mellito di tipo 2 e ipertensione arteriosa, rilevano 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, ictus, angina; OR: 1,88; IC 95%: 1,603-2,251) e di ipertrofia ventricolare (OR: 1,716; IC 95%: 1,437-2,049), e il rischio aumenta del 23% per ogni riduzione del GFR di 21 ml/min/1,73 m² SC.

Fragilità

È stato reperito un solo studio cross-sectional, in cui Wilhelm-Leen ER et al¹⁶ mirano a verificare un'associazione tra fragilità e MRC. Dall'indagine, per cui sono stati utilizzati i dati dello studio NHANES III condotto su 10.256 soggetti, emerge una forte associazione soprattutto con eGFR <45ml/min/1,73 m² 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 cardiovascolare, eccetera) non attenua in maniera significativa l'associazione tra fragilità e MRC.

Deficit cognitivo

Sono stati reperiti 4 studi sul *cognitive impairment* correlato alla malattia renale cronica.

Quello di Elias et al¹⁷ è uno studio in cui vengono esaminate specifiche abilità cognitive in una popolazione di 923 soggetti (7,3% afroamericani) di età >40 anni non affetti da demenza e di livello educativo e culturale elevato, di cui 142 con MRC di grado moderato (GFR: 49,7±10,7 ml/min). Le performance intellettive globali e alcune funzioni cognitive specifiche (per esempio 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 alla MRC risulta superiore al rischio legato al diabete (OR nel gruppo della MRC: 2,27; IC 95%: 1,47-3,52; per i diabetici, OR: 1,60; IC 95%: 1,02-2,51).

Etgen et al¹⁸ analizzano i dati relativi a 3.679 soggetti anziani che aderiscono allo studio prospettico INVADE (Intervention Project on Cerebrovascular Disease and Dementia in the Community of Ebersberg in Germania), di cui 648 affetti da MRC moderata-severa (441 con eGFR di 45-59 ml/min/1,73 m² SC e 207 con eGFR <45 ml/min/1,73 m² SC, 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/1,73 m² SC) è indipendentemente associata al manifestarsi di nuovi casi di deficit cognitivo dopo 2 anni di follow-up (OR: 2,14; IC 95%: 1,18-3,87; p =0,01). Inoltre, i nuovi casi di MRC (eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC) 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/1,73 m² SC (OR: 1,73; IC 95%: 1,26-2,43; p <0,001).

Kurella Tamura et al¹⁹, nel loro studio trasversale su 23.405 soggetti selezionati dal REGARDS study (età media 64,9±9,6; 41% afroamericani e 11% con MRC definita come eGFR <60ml/min/1,73 m² SC), hanno l'obiettivo di valutare se esiste un'associazione tra MRC e deficit cognitivo indipendente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Si riscontra un'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 aumentano con il progresso della MRC (se eGFR<60 ml/min/1,73 m² SC vi è un aumento del 11% per ogni riduzione ulteriore del eGFR di 10 ml/min/1,73 m² SC). Il rischio di deficit cognitivo aumenta anche nei soggetti con eGFR>100 ml/min/1,73 m² SC.

Khatri et al²⁰, in uno studio prospettico, hanno valutato il declino cognitivo globale (TICS-m) nel tempo in una popolazione multietnica (NOMAS) di 2.172 soggetti (59% ispanici-caraibici; 20% neri) di età media di 71,5 anni, affetta da MRC lieve e moderata e con anamnesi negativa di ictus. La MRC risulta un fattore di rischio indipendente di declino cognitivo; le alterazioni delle capacità cognitive iniziano precocemente nella MRC, già allo stadio di IRC lieve (eGFR tra 60 e 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 et al²¹, in uno studio di prognosi, 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 1.4611 soggetti partecipanti al NHAMES III con follow-up medio di circa 8 anni, mostrano che gli individui di razza nera affetti da MRC pre-dialitica hanno un rischio più elevato di mortalità per malattie cardiovascolari (2,5; IC 95%: 2,1-3,0) e per tutte le cause (2,2; IC 95%: 1,9-2,5). Il rischio, che si modifica con l'età, risulta significativamente maggiore solo nei soggetti di età <65 anni (mortalità per tutte le cause, HR: 1,78; IC 95%: 1,14-2,78; per cause cardiovascolari, HR: 2,11; IC

95%: 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 socioeconomici e accesso alle cure; a fronte del lungo follow-up, le valutazioni del eGFR, dei fattori di rischio cardiovascolari e delle terapie viene fatta solo al “punto zero”.

Effetto della razza sugli eventi cardiovascolari

È stato reperito lo studio prospettico di Nickolas et al²² 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 multietnica di New York (NOMAS) di 3.014 soggetti di età >40 anni (età media: 69 anni). La popolazione è così composta: 52% ispanici-caraibici, 25% neri, 21% bianchi. La MRC (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m² SC) risulta un fattore di rischio indipendente per ictus (per tutti, HR: 1,43; IC 95%: 1,02-2,02; per i bianchi, HR: 1,08; IC 95%: 0,5-2,34; per gli ispanici, HR: 0,93; IC 95%: 0,54-1,6; per i neri, HR: 2,65; IC 95%: 1,47-4,77) e per eventi vascolari, cioè infarto acuto del miocardio, morte per cause vascolari soprattutto nei soggetti di razza nera (per tutti, HR: 1,2; IC 95%: 0,97-1,5; per i bianchi, HR: 1,12; IC 95%: 0,73-1,72; per gli ispanici, HR: 0,93; IC 95%: 0,65-1,33; per i neri, HR: 1,59; IC 95%: 1,1-2,92).

In un recente RCT di Cooper et al²³ sono emersi interessanti risultati. I principali sono

- i sintomi uremici cominciano ben prima che il filtrato si riduca a livelli <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
- 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-EDTA²⁴, 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 sia 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 prove acquisite dal NICE²⁵ 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 ictus. Le prove acquisite dal NICE a sostegno delle raccomandazioni formulate sono quindi 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 prove 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 della malattia, definire la proteinuria come rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) ≥ 265 mg/g o PCR ≥ 442 mg/g (approssimativamente equivalente a 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/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. In assenza di sintomi l'inizio della dialisi può essere ritardato fino a 6 ml/min/1,73 m² SC.

Bibliografia

1. Hwang SJ, Lin MY et al. Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3192-8.
2. Roderick PJ, Atkins RJ et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2009;53(6):950-60.
3. Kagiyama S, Matsumura K et al. Chronic kidney disease increases cardiovascular mortality in 80-year-old subjects in Ja-

- pan. *Hypertens Res* 2008;31(11):2053-8.
4. Cox HJ, Bhandari S et al. Mortality at low and high estimated glomerular filtration rate values: a "U" shaped curve. *Nephron Clin Pract* 2008;110(2):c67-72.
 5. Perticone F, Sciacqua A et al. Renal function predicts cardiovascular outcomes in southern Italian postmenopausal women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(4):481-6.
 6. Groop PH, Thomas MC et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58(7):1651-8.
 7. Ryan TP, Fisher SG et al. Increased cardiovascular risk associated with reduced kidney function. *Am J Nephrol* 2009;29(6):620-5.
 8. Ninomiya T, Perkovic V et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(8):1813-21.
 9. Brantsma AH, Bakker SJ 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(12):3851-8.
 10. Kokubo Y, Nakamura S et al. 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(8):2674-9.
 11. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008;156(2):277-83.
 12. Bouchi R, Babazono T et al. Is a reduced estimated glomerular filtration rate a risk factor for stroke in patients with type 2 diabetes? *Hypertens Res* 2009;32(5):381-6.
 13. Parikh NI, Hwang SJ et al. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;102(1):47-53.
 14. Oviagele B. Impairment in glomerular filtration rate or glomerular filtration barrier and occurrence of stroke. *Arch Neurol* 2008;65(7):934-8.
 15. Ravera M, Noberasco G et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetics: a primary care perspective. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1528-33.
 16. Wilhelm-Leen ER, Hall YN et al. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009;122(7):664-71.e2.
 17. Elias MF, Elias PK et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(8):2446-52.
 18. Etgen T, Sander D et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3144-50.
 19. Kurella Tamura M, Wadley V 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(2):227-34.
 20. Khatri M, Nickolas T et al. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(11):2427-32.
 21. Mehrotra R, Kermah D et al. Racial differences in mortality among those with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1403-10.
 22. Nickolas TL, Khatri M et al. The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2008;39(10):2876-9.
 23. Cooper BA, Branley P et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363(7):609-19.
 24. Tattersall J, Dekker F et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2082-6.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

• **Quesito 7** • Quali soggetti dovrebbero essere valutati per la presenza di MRC?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	632
Studi selezionati	21
Studi estratti	5

Sintesi delle prove

Nello studio trasversale di Collins et al¹ 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 15.332 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 NICE². 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 et al³ evidenziano associazioni tra MRC (definita come eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC, oppure proteinuria identificata con dipstick) e BMI ed età, in 1.978 soggetti con età media di 61 anni.

Nello studio di Rossi et al⁴, in una popolazione di 1.841 diabetici tipo 2 provenienti dal database DEMAND, di età media pari a 63 anni circa, il danno renale dimostrato attraverso la microalbuminuria risulta associato a:

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

Due studi prospettici hanno indagato diversi fattori di rischio per MRC.

Il primo è condotto su 8.093 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.

Nello studio di Schaeffner et al⁵ l'*odds ratio* per la MRC in soggetti con SBP ≥140 mmHg è pari a 1,69 (1,33-2,13). Valori di DBP (≥95 mmHg) espongono invece a un *odds ratio* 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 et al⁶, 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 della MRC.

Conclusioni

Sono sostanzialmente confermati i fattori di rischio che identificano altrettanti sot-

togruppi per i quali è ipotizzabile un controllo periodico della funzionalità renale.

Anche i fattori non riconosciuti come significativi dalla linea guida NICE² (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 il 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 (per esempio lupus eritematoso sistemico)
 - storia familiare di MRC in stadio 5 o di 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 la 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 la MRC.

Bibliografia

1. Collins AJ, Vassalotti JA et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3 Suppl 3):S71-7.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
3. Nomura I, Kato J, Kitamura K. 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.
4. Rossi MC, Nicolucci A 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;23(4):1278-84.
5. Schaeffner ES, Kurth T et al. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1246-51.
6. Cotter J, Oliveira P 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.

- **Quesito 8** • Quando la velocità di riduzione del filtrato glomerulare può essere considerata clinicamente significativa nei soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline
Tipologia di studi inclusi	tutti i tipi di studio
Studi reperiti	879
Studi selezionati	12
Studi estratti	10

Sintesi delle prove

Conway et al¹ 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; IC 95%: 2,74-14,23 per proteinuria >3 g/24 h *vs* 0,3 g/24 h)
- declino precoce del GFR (HR: 3,86; IC 95%: 2,34-6,38 per declino ≥ 4 ml/min/anno *vs* <4 ml/min/anno)
- basso livello di emoglobina (HR: 3,16; IC 95%: 1,64-6,08 per emoglobina <10 g/dl *vs* 12 g/dl)
- basso eGFR basale (HR: 2,92; IC 95%: 1,61-5,30 per 15-19 ml/min/1,73 m² SC *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 per età <65 anni; -1,38 per età 65-74 anni; -0,86 per età >74 anni).

Il ruolo della proteinuria nel determinismo della progressione del danno renale è confermato anche da una sottoanalisi di Menon et al², sebbene rivolta a un gruppo molto selezionato di 1.666 soggetti.

Anche in una popolazione giapponese di 120.727 soggetti partecipanti a un programma di prevenzione e seguiti per 10 anni, lo studio di Imai et al³ conferma il ruolo della proteinuria nel determinismo del declino della funzione renale (rischio doppio di progressione nei soggetti con proteinuria, per tutte le età e per 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/anno).

Stessi risultati sono ottenuti da Meguro et al⁴ in 1.303 soggetti diabetici seguiti per

3 anni; lo studio 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 et al⁵ seguono, invece, una popolazione cinese di 3.714 soggetti per 5 anni, ottenendo risultati non conclusivi (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, come tipo di diabete, cardiopatia e ipertensione).

Kovesdy et al⁶ evidenziano, in 1.243 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 et al⁷, 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 et al⁸ non riescono invece a dimostrare, forse per questioni di potenza, alcun ruolo per ciascuno dei fattori di rischio indagati, in una popolazione di 156 soggetti con GFR medio pari a 40 ml/min/1,73 m² SC, seguiti per 2,4 anni.

Weiner et al⁹ 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 18.066 pazienti per 3 anni.

La metanalisi del Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium¹⁰ mostra che un filtrato glomerulare <60 ml/min/1,73 m² SC e un ACR ≥9,7 mg/g 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 confermate le raccomandazioni contenute nella linea guida del NICE¹¹, relativamente alla necessità di ottenere più stime di GFR nel tempo per monitorare la funzione renale, e relativamente alla significatività clinica di riduzioni di GFR >5 ml/min/1,73 m² SC in 1 anno, oppure >10 ml/min/1,73 m² SC in 5 anni.

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. Questa prova 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 (per esempio danno renale acuto o inizio della terapia ACEI/ARB)
 - definire la progressione come riduzione del eGFR $>5\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2\text{ SC}$ in un anno o $>10\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2\text{ SC}$ in 5 anni
 - concentrarsi particolarmente sui soggetti in cui una riduzione del 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.

Bibliografia

1. Conway B, Webster A et al. Predicting mortality and up-take of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):1930-7.
2. Menon V, Wang X et al. Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(11):1310-5.
3. Imai E, Horio M et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008;31(3):433-41.
4. Meguro S, Shigihara T et al. Increased risk of renal deterioration associated with low e-GFR in type 2 diabetes mellitus only in albuminuric subjects. *Intern Med* 2009;48(9):657-63.
5. Jia W, Gao X 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). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3724-31.
6. Kovesdy CP, Anderson JE et al. Outcomes associated with race in males with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(5):973-8.
7. Kukla A, Adulla M et al. CKD stage-to-stage progression in native and transplant kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):693-700.
8. Russo D, Di Paolo S. L'insufficienza renale cronica nell'ambulatorio di nefrologia: valutazione della progressione. *Trends in Medicine* 2008;8(3):185-8.
9. Weiner DE, Krassilnikova M et al. CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study. *BMC Nephrol* 2009;10:26.
10. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **Quesito 9** • Quali fattori possono essere associati a incremento della progressione di velocità della MRC?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT
Studi reperiti	439
Studi selezionati	17
Studi estratti	15

Sintesi delle prove

Etnia

In una coorte di soggetti (85% bianchi, 15,5% di razza nera) con follow-up di circa 4 anni, Choi et al¹ 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 di 45-59 ml/min/1,73 m² SC (MRC in stadio 3a) i soggetti di razza nera hanno un rischio di insufficienza renale terminale (dialisi e trapianto) 3 volte superiore rispetto ai bianchi (HR: 3,08); a questo stadio di MRC si riscontra anche la massima associazione tra 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/1,73 m² SC risulta superiore nella razza nera rispetto ai bianchi per tutti i livelli di eGFR considerati.

Derose et al² seguono per circa 1,5 anni 182.959 persone con MRC in stadio 3 e 4, riportando rischi di morte ed ESRD, sempre superiori nei neri rispetto ai non neri (HR corretto per ESRD:1,83; IC 95%: 1,71-1,96; HR corretto per morte prima di ESRD: 1,15; IC 95%: 1,11-1,19). È 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 et al³, nel quale 127.736 pazienti di età >65 anni, ricoverati per infarto del miocardio sono seguiti per 10 anni. Il rischio di morte prima del ESRD è più elevato per gli afroamericani, all'interno della fascia di eGFR >60 ml/min/1,73 m² SC (HR: 1,07; IC 95%: 1,04-1,11) e inferiore nella fascia di eGFR <30 ml/min/1,73 m² SC (HR: 0,84; IC 95%: 0,76-0,92). Il rischio di progressione verso ESRD è più elevato per gli afroamericani (HR: 1,9; IC 95%: 1,78-2,03).

In un successivo lavoro di Newsome et al⁴ emerge un ruolo dell'anemia nel determinismo della progressione verso 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 nello studio di Hsu C et al⁵, condotto su una coorte di 177.570 soggetti con assicurazione sanitaria del Nord della California, che tra il 1964 e il 1973 si sono sottoposti volontariamente a check-up clinici. Con un follow-up di 25 anni si confermano i classici fattori di rischio per ESRD o morte (proteinuria, diabete, ipertensione, razza afroamericana) ed 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 et al⁶, condotto su 4.231 pazienti (oltre il 25% asiatici) allo stadio 4 della MRC seguiti per 31 mesi, dimostra il ruolo dei predittori di ESRD, rapido declino del eGFR e morte, per una serie di fattori tra cui anemia, iperfosforemia e iperparatiroidismo.

Danni renali acuti

Nello studio di Ishani et al⁷, condotto su 233.803 pazienti seguiti per 2 anni dopo la dimissione ospedaliera, si registra un maggior rischio di progressione verso 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, i risultati sono:

- HR: 41,19; IC 95%: 34,58-49,08 in pazienti con IRA e MRC
- HR: 13; IC 95%: 10,57-15,99 in pazienti con sola IRA
- HR: 8,43; IC 95%: 7,39-9,61 in pazienti con sola MRC
- HR: 0 in pazienti senza IRA e MRC.

Stato socio economico

L'associazione tra stato socio economico e progressione verso ESRD è studiata da Ward⁸ in 747.556 adulti statunitensi 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 (2,84 per il diabete; 1,63 per la nefrite lupica; 1,27 per ADPKD).

Abitudine al fumo

Nello studio di Phisitkul et al⁹, nel corso di un follow-up di 5 anni, 91 diabetici con microalbuminuria vanno incontro a macroalbuminuria e declino dell'eGFR, soprattutto se fumatori.

Obesità

Othman et al¹⁰, in uno studio retrospettivo basato su 125 pazienti con MRC non diabetica in stadio 3, dimostrano una lieve e non conclusiva associazione tra obesità e declino del eGFR. Lo stesso risultato si osserva in una coorte del Framingham Offspring¹¹, che include 2.676 soggetti senza MRC, seguiti per 18,5 anni.

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

Anche il lavoro di de Boer et al¹² dimostra che l'associazione tra obesità e progressione della MRC, in una coorte di 4.295 soggetti con età >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 et al¹³ indagano l'associazione tra obesità ed ESRD o mortalità per causa specifica in 74.986 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: 1,4; IC 95%: 1,1-1,7 per pressione arteriosa sistolica 140 mmHg
- HR: 3,1; IC 95%: 2,3-4,2 per pressione arteriosa sistolica 200 mmHg
- HR: 1,3; IC 95%: 1,1-1,5 per BMI 30 g/m²
- HR: 2,5; IC 95%: 1,8-3,5 per BMI 40 g/m².

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

Elsayed et al¹⁴, in analisi combinate delle coorti del Cardiovascular Health Study (CHS) e dell'Atherosclerosis in the Community (ARIC) study, evidenziano 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 et al¹⁵ osservano che la circonferenza della vita è un predittore diretto di morte e di eventi cardiovascolari nei pazienti allo stadio 5 di malattia.

Conclusioni

Sono in sostanza confermate le raccomandazioni formulate nella linea guida NICE¹⁶ 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 del consumo cronico di farmaci antinfiammatori 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, antiangiogenetici, 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, antiangiogenetici, antivirali e nefrotossici in genere può essere associato a progressione di malattia e l'uso intenso a una sensibile riduzione reversibile del GFR. Prestare attenzione quando si prescrivono FANS, farmaci antineoplastici, antiangiogenetici, 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.

Bibliografia

1. Choi AI, Rodriguez RA et al. White/black racial differences in risk of end-stage renal disease and death. *Am J Med* 2009;122(7):672-8.
2. Derose SF, Rutkowski MP et al. Incidence of end-stage renal disease and death among insured African Americans with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76(6):629-37.
3. Newsome BB, McClellan WM et al. Racial differences in the competing risks of mortality and ESRD after acute myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 2008;52(2):251-61.
4. Newsome BB, Onufrak SJ et al. Exploration of anaemia as a progression factor in African Americans with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3404-11.
5. Hsu CY, Iribarren C et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009;169(4):342-50.
6. Levin A, Djurdjev O et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52(4):661-71.
7. Ishani A, Xue JL et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(1):223-8.
8. Ward MM. Socioeconomic status and the incidence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(4):563-72.
9. Phisitkul K, Hegazy K et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2008;335(4):284-91.
10. Othman M, Kawar B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of non-diabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2009;113(1):c16-23.
11. Foster MC, Hwang SJ et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):39-48.
12. de Boer IH, Katz R et al. Obesity and change in estimated GFR among older adults. *Am J Kidney Dis* 2009;54(6):1043-51.
13. Munkhaugen J, Lydersen S et al. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):638-46.
14. Elsayed EF, Sarnak MJ et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 2008;52(1):29-38.
15. Postorino M, Marino C et al. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):1265-72.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **Quesito 10** • Quali sono i criteri per l'invio del paziente alle cure dello specialista?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

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

Il gruppo di lavoro 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 (per esempio 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 (per esempio: angiografia con risonanza magnetica).

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

Il gruppo di lavoro 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 gruppo di lavoro raccomanda di deferire inizialmente a 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 con queste caratteristiche:

- MRC in stadi 3b, 4 e 5 (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 antipertensivi, tra cui un diuretico, somministrati a dosi terapeutiche²
 - 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 comorbilità 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 (per esempio trattamento dell'iperkaliemia, uremia grave, acidosi o sovraccarico di liquidi).

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adult in primary care. NICE, London, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://guidance.nice.org.uk/CG127> (visitato il 15-12-2011).

• **Quesito 11** • Nei pazienti con MRC il miglioramento degli stili di vita può rallentare la progressione della malattia?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

Esercizio fisico

Variazione del GFR

Nel RCT di Eidemak et al² i pazienti con MRC non diabetica sono randomizzati in due gruppi: nel primo sono inclusi i pazienti che svolgevano attività fisica, nel gruppo di

controllo quelli che conducono per lo più vita sedentaria. Il GFR mediano diminuisce in entrambi i gruppi senza differenze significative.

Nel RCT di Castaneda et al³ i pazienti con MRC sottoposti a dieta ipoproteica e ad allenamento di resistenza sono 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.

Variazione del potassio totale corporeo

Nel RCT di Castaneda et al³ il potassio totale corporeo aumenta nel gruppo dell'allenamento di resistenza e diminuisce in quello del finto allenamento ($p = 0,014$).

Eventi avversi

Nello stesso RCT³ si osserva che 3 dei 15 pazienti del gruppo dell'esercizio fisico e 2 dei 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 si riscontrano eventi avversi né infortuni nei due gruppi.

Perdita di peso

Variazione della creatinina clearance (CrCl)

Lo studio di Morales et al⁴ confronta una dieta 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/giorno) 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 si osserva una riduzione significativa di CrCl nel gruppo di controllo.

Nello studio prima e dopo di Saiki et al⁵, condotto su 22 pazienti obesi, ospedalizzati, con nefropatia diabetica, non si osservano 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 di Solerte et al⁶ mostra invece risultati differenti. Dopo 12 mesi di dieta ipocalorica (1.410 kcal/giorno consistenti in 170 g di carboidrati, 58 g di proteine e 49 g di grassi), la CrCl è significativamente aumentata in 24 pazienti obesi con nefropatia diabetica.

Variazione dei livelli di creatinina nel sangue

Nel RCT di Morales et al⁴ i valori di creatinina non subiscono variazioni significative nei pazienti sottoposti a dieta ipocalorica, mentre aumentano significativamente nel gruppo della dieta abituale.

I due studi prima e dopo^{5,6} mostrano una riduzione significativa della creatinina nei pazienti che seguono la dieta ipocalorica.

Variazione dell'escrezione di proteine

I risultati del RCT Morales et al⁴ 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 ($r = 0,62$, $p < 0,01$), mentre non lo sono né la pressione arteriosa né la clearance della creatinina.

Anche nello studio di Saiki et al⁵ 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 al⁶, dopo 12 mesi di dieta ipocalorica si rileva 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, nello studio di coorte di Orth et al⁷, 44 pazienti diabetici fumatori sono confrontati con 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 diminuisce significativamente, mentre resta stabile nei non fumatori. L'*odds* di riduzione di GFR è significativamente aumentato del 20% nei fumatori rispetto ai non fumatori (OR: 2,52; IC 95%: 1,06-5,99; $p < 0,01$). L'associazione rimane anche dopo l'aggiustamento per tipo di diabete, retinopatia, BMI, uso di ACEI, proteinuria (*F-ratio*: 65,9; $p < 0,0001$).

Nello studio di coorte di Hovind et al⁸, condotto su pazienti danesi nefropatici, con diabete di tipo 1 e albuminuria persistente >300 mg/24 h, la riduzione di GFR è valutata nei fumatori, nei non fumatori e negli ex fumatori. Dopo un follow-up medio di 7 anni si osserva una riduzione in tutti i gruppi, senza differenze significative.

Effetto del fumo sulla proteinuria

Nello studio di Orth et al⁷ si osserva 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 et al⁹ indagano l'associazione del fumo con la progressione della MRC verso l'ESRD. Negli uomini che fumano 5-15 pacchetti/anno o più di 15, il rischio di progressione della malattia verso l'ESRD aumenta significativamente rispetto a quelli che fumano 0-5 pacchetti/anno.

In uno studio caso-controllo spagnolo, condotto da Ibanez et al¹⁰, l'effetto del fumo sulla progressione della malattia è studiato nei pazienti in ESRD rispetto a quelli non in

ESRD. I fumatori mostrano un aumento significativo del rischio di progressione della malattia verso l'ESRD rispetto ai non fumatori.

Raccomandazione

- ▶ 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.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Eidemak I, Haaber AB et al. Exercise training and the progression of chronic renal failure. *Nephron* 1997;75(1):36-40.
3. Castaneda C, Gordon PL et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135(11):965-76.
4. Morales E, Valero MA et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):319-27.
5. Saiki A, Nagayama D et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(9):1115-20.
6. Solerte SB, Fioravanti M et al. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes* 1989;13(2):203-11.
7. Orth SR, Schroeder T et al. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(11):2414-9.
8. Hovind P, Rossing P et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(3):911-6.
9. Orth SR, Stockmann A et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54(3):926-31.
10. Ibanez L, Morlans M et al. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;67(6):2393-8.

• **Quesito 12** • Quali interventi sulla dieta sono associati al miglioramento degli esiti renali nei soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

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

Nelle revisioni sistematiche di Pedrini et al² e di Fouque et al³, una dieta ipoproteica è

messa a confronto con la dieta abituale in pazienti nefropatici non diabetici. L'assunzione di proteine risulta significativamente inferiore nel gruppo che segue la dieta ipoproteica, ma la *compliance* costituisce un problema, dal momento che pochi pazienti del gruppo con dieta ipoproteica hanno raggiunto il livello di proteine previsto.

Dieta ipoproteica: rischio di ESRD o morte

In entrambe le revisioni^{2,3} emerge 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 hanno mantenuto le precedenti abitudini alimentari. L'analisi di sensitività³ mostra una riduzione significativa del rischio di ESRD e di morte con una maggiore restrizione di proteine (0,3-0,6 g/kg/giorno), mentre non si osserva alcuna riduzione di rischio tra i due gruppi con una restrizione moderata (0,6 g/kg/giorno).

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

Riguardo a questi outcome sono stati reperiti solo alcuni RCT.

In quello di Ihle et al⁴ la dieta ipoproteica produce benefici sul GFR. Anche nello studio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁵ si osserva un possibile effetto benefico della dieta.

Nello studio di Williams et al⁶ non si rileva alcuna differenza nei valori di clearance della creatinina tra i soggetti sottoposti a dieta ipoproteica e quelli assegnati al gruppo della dieta abituale; allo stesso modo nel RCT di Locatelli et al⁷ non emergono differenze nei livelli di creatinina nel sangue. Risultati diversi emergono dal RCT di Rosman et al⁸, in cui la dieta ipoproteica mostra 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 al⁶ non mostrano differenze nelle variazioni della circonferenza del punto mediano del braccio tra i due gruppi in studio.

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

Nella sola revisione sistematica di Robertson et al⁹ sono 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/giorno, ma in realtà, a causa della bassa *compliance*, il consumo effettivo è stato 0,6-1,1 g/kg/giorno.

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 al⁹ non emerge alcun miglioramento del GFR nei

pazienti con diabete di tipo 1 assegnati al gruppo della dieta ipoproteica rispetto a quelli assegnati al gruppo della dieta abituale.(7 RCT; n =222). Viene comunque rilevata un'eterogeneità significativa ($I^2 =62\%$; $p =0,01$). Rispetto a quella abituale, la dieta ipoproteica non produce miglioramenti neanche nei soggetti nefropatici con diabete di tipo 2, secondo un RCT incluso nella revisione (n =160).

La stessa valutazione, effettuata in un altro RCT sempre su soggetti nefropatici con diabete di tipo 2 (n =37), mostra 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 al⁹ valutano lo stato nutrizionale, ma in uno solo sono state trovate prove 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 revisione¹⁰⁻¹³ non mostrano differenze significative nei valori di albumina nel sangue tra i due gruppi.

Differenze della circonferenza del punto mediano del braccio

Questo outcome non è valutato nella revisione di Robertson et al⁹, ma i dati estratti dal trial di Hansen et al, incluso nella metanalisi, non mostrano differenze nella circonferenza del punto mediano del braccio tra i due gruppi (n =41 in entrambi i gruppi).

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 e 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 a ogni visita in pazienti con MRC. Le diete a basso contenuto in sale di solito 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 rispetto a una malnutrizione proteico-calorica.
- ▶ Un eventuale intervento dietetico dovrebbe essere associato a un'adeguata informa-

zione e formazione, a una visita e a una supervisione dietologica accurate, al fine di prevenire una malnutrizione.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Pedrini MT, Levey AS et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Int Med* 1996;124(7):627-32.
3. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD001892.
4. Ihle BU, Becker GJ et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *New Engl J Med* 1989;321(26):1773-7.
5. Klahr S, Levey AS et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New Engl J Med* 1994;330(13):877-84.
6. Williams PS, Stevens ME et al. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med* 1991;81(294):837-55.
7. Locatelli F, Alberti D 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):1299-304.
8. Rosman JB, Langer K et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl* 1989;27:S96-102.
9. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD002181.
10. Meloni C, Tatangelo P et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004;14(4):208-13.
11. Hansen HP, Tauber LE et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62(1):220-8.
12. Dullaart RP, Beusekamp BJ 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):483-92.
13. Raal FJ, Kalk WJ et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):579-85.

• **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?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	200
Studi selezionati	15
Studi estratti	1

Sintesi delle prove

È stato reperito il solo studio di Ninomiya et al¹, in cui viene effettuata un'analisi se-

condaria dei dati del PROGRESS, un RCT in doppio cieco condotto su un campione di 6.071 pazienti con storia di malattie cerebrovascolari nei precedenti 5 anni, randomizzati a ricevere perindopril (4 mg/giorno) più indapamide (2,5 mg/giorno) oppure placebo, con follow-up medio di 3,9 anni. L'outcome primario è valutare il rischio di ricorrenza di ictus (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 1.757 pazienti (11% con diabete mellito) affetti da MRC in stadio 3 (96,5%), in stadio 4 (3,5%) e con valori medi di clearance della creatinina di 50 ml/min (range: 20,3-59,9 ml/min); in questa coorte non è valutata la presenza di proteinuria. Il trattamento attivo riduce il rischio di ictus di circa il 30%, anche nei pazienti affetti da MRC in tutti i sottogruppi di SBP. Nel gruppo con SBP <140 mmHg si osserva una riduzione borderline significativa del rischio di ictus (HR:0,65; IC 95%: 0,42-1,00; p =0,05).

La relazione tra i livelli di SBP di follow-up e il rischio di ictus corretto per età e sesso risulta log-lineare e continua, senza prova di una "J-curve", come suggerito in studi precedenti. Valori di SBP <120 mmHg non risultano associati a un rischio aumentato di ictus, 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 riportati dalla linea guida del NICE², che suggeriscono un aumento del rischio cardiovascolare e della 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 e con 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 cerebrovascolare, si ritiene prematuro modificare le raccomandazioni della linea guida 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 ≥1,0 g/24 h), in particolare se diabetici, cercare di mantenere la pressione sistolica <125 mmHg e la pressione diastolica <75 mmHg.

Bibliografia

1. Ninomiya T, Perkovic V et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int* 2008;73(8):963-70.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic

kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **Quesito 14** • Quali sono i farmaci antipertensivi più appropriati per rallentare la progressione della malattia e ridurre la mortalità?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT
Studi reperiti	563
Studi selezionati	42
Studi estratti	20

Sintesi delle prove

Revisioni sistematiche

ACE-inibitori (ACE-I) e bloccanti del recettore per l'angiotensina (*Angiotensin Receptor Blocker, ARB*) vs placebo o terapia di controllo

Nella revisione di Balamuthusamy et al¹ 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 (betabloccanti, calcio-antagonisti e altre terapie antipertensive). L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'efficacia delle due terapie nella prevenzione di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus, scompenso cardiaco, mortalità cardiovascolare) e di mortalità per tutte le cause.

Il blocco del sistema renina-angiotensina (SRA) riduce il rischio di scompenso cardiaco nei pazienti con nefropatia diabetica sia rispetto al placebo (RR: 0,78; IC 95%: 0,66-0,92; $p=0,003$) sia rispetto al controllo (RR: 0,63; IC 95%: 0,47-0,86; $p=0,003$). Inoltre riduce il rischio di eventi cardiovascolari (RR: 0,56; IC 95%: 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, si osserva che il blocco del SRA confrontato con il placebo riduce significativamente il rischio di tutti gli eventi cardiovascolari in generale (RR: 0,84; IC 95%: 0,78-0,91; $p<0,0001$), dell'infarto del miocardio (RR: 0,78; IC 95%: 0,65-0,97; $p=0,03$) e di scompenso cardiaco (RR: 0,74; IC 95%: 0,58-0,95; $p=0,02$). Confrontato invece alla terapia di controllo, il blocco del SRA non riduce gli eventi cardiovascolari e la mortalità per tutte le cause. Dal confronto con la terapia di controllo emerge una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari (RR: 0,9; IC 95%: 0,81-0,99; $p=0,04$) e di scompenso cardiaco (RR: 0,7; IC 95%: 0,54-0,91; $p=0,009$) nei pazienti con MRC e proteinuria. Nel confronto con il placebo emerge invece una riduzione di rischio di scompenso cardiaco (RR: 0,75; IC 95%: 0,62-0,92; $p=0,005$).

Come limiti, si segnala che negli studi inclusi sono presenti variazioni al basale dei valori di GFR; il ruolo delle statine non è validato nei gruppi a confronto; l'omeostasi calcio/fosforo non viene controllata negli studi analizzati.

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

Nella revisione di Düsing e Sellers², priva di metanalisi, sono analizzati 70 trial clinici, reperiti sulle banche dati Medline ed Embase, per valutare l'associazione di ACE-I e ARB rispetto alla monoterapia e l'associazione di ACE-I o ARB con il DRI (*direct renin inhibitor*) aliskiren rispetto alla monoterapia. Rispetto alla monoterapia, 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 rispetto alla monoterapia 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 mostra scarsa tollerabilità. L'associazione ACE-I/ARB e aliskiren riduce significativamente la pressione arteriosa rispetto alla monoterapia 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 nei pazienti ipertesi, in quelli affetti da diabete di tipo 2 e/o malattia renale. Non sono disponibili dati su morbilità e mortalità. Entrambe le associazioni mostrano una maggiore incidenza di iperkaliemia rispetto alla monoterapia.

Nella revisione di Sarafidis et al³ sono stati selezionati 24 RCT della durata di almeno 1 anno, condotti su pazienti con nefropatia diabetica, allo scopo di confrontare l'efficacia di ACE-I o ARB rispetto al placebo, al placebo più antipertensivi, o agli antipertensivi diversi dai bloccanti del SRAA. L'uso di ACE-I è associato a un trend di riduzione dell'incidenza di ESRD (RR: 0,70; IC 95%: 0,46-1,05) e l'uso di ARB a una riduzione significativa del rischio di ESRD (RR: 0,78; IC 95%: 0,67-0,91). Entrambe le classi di farmaci sono associate a una riduzione del rischio di raddoppio della creatinina sierica (RR: 0,71; IC 95%: 0,56-0,91 per ACE-I e RR: 0,79; IC 95%: 0,68-0,91 per ARB) e non hanno influenza sugli eventi di mortalità per tutte le cause (RR: 0,96; IC 95%: 0,85-1,09 per ACE-I e RR: 0,99; IC 95%: 0,85-1,16 per ARB).

Nella revisione di Kunz et al⁴ si analizzano 49 RCT per un totale di 6.181 pazienti con o senza diabete, affetti da microalbuminuria o proteinuria, in cui vengono confrontati ARB rispetto a placebo, ACE-I, calcio-antagonisti o terapia combinata ACE-I più ARB, ACE-I in monoterapia rispetto a terapia combinata ACE-I più ARB. L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'effetto sulla proteinuria di ARB vs placebo, controllo attivo e terapia combinata ARB più ACE-I.

Rispetto al placebo, gli ARB riducono la proteinuria dopo 1-4 mesi di trattamento (frequenza media di riduzione della proteinuria: 0,57; IC 95%: 0,47-0,68) e dopo 5-12 mesi (frequenza media: 0,66; IC 95%: 0,63-0,69). Risultati analoghi si ottengono nel confronto tra ARB e calcio-antagonisti. Sia rispetto a placebo sia rispetto a calcio-antagonisti, l'effetto anti-proteinurico di ARB non è significativo ($p=0,07$ a 1-4 mesi; $p=0,30$ a 5-12 mesi).

Il confronto diretto tra ACE-I e ARB evidenzia un'efficacia clinica simile sulla proteinuria sia dopo 1-4 mesi (frequenza media: 0,99; IC 95%: 0,92-1,05) e dopo 5-12 mesi (frequenza media: 1,08; IC 95%: 0,96-1,22). ACE-I più ARB hanno ridotto maggiormente la proteinuria rispetto alla monoterapia, con riduzione della proteinuria

rispetto ad ARB di 0,76 (IC 95%: 0,68-0,85) a 1-4 mesi e di 0,75 (IC 95%: 0,61-0,92) a 5-12 mesi; rispetto ad ACE-I di 0,78 (IC 95%: 0,72-0,84) a 1-4 mesi e di 0,82 (IC 95%: 0,67-1,01) a 5-12 mesi.

Come limite, si segnala che la maggior parte degli studi è di piccole dimensioni e qualità variabile e non fornisce dati sufficienti sulle reazioni avverse; inoltre la riduzione della proteinuria è un outcome surrogato per la progressione dell'insufficienza renale.

RCT

Valsartan vs placebo

Nello studio di Anand et al⁵ viene realizzata un'analisi secondaria sui dati di un RCT in doppio cieco, multicentrico condotto su 5.010 pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico, stabile, con raccomandazione al trattamento. Di questi, 2.916 (58%) hanno ricevuto una diagnosi di MRC e 405 (8,2%) sono risultati positivi al dipstick proteinuria. I pazienti eleggibili sono stratificati in base all'uso di betabloccanti e randomizzati a ricevere valsartan (n =2.511; 40 mg/BID, poi aumentati fino a 160 mg/BID) o placebo (n= 2.499), 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 o inotropi per 4 ore o più senza ricovero).

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

Come limiti dello studio si segnala che 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 e indapamide vs placebo

Gli studi di Chalmers et al⁶, Zoungas et al⁷ e De Galan et al⁸ riportano i risultati dello studio ADVANCE, un RCT in doppio cieco, multicentrico (215 centri in 20 paesi; durata media del follow-up: 4,3 anni), che ha arruolato 11.140 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 è verificare l'effetto separato e combinato del controllo glicemico intensivo (gliclazide più

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 2 a rischio elevato di complicanze vascolari. L'end point primario è di tipo composito, costituito da eventi macrovascolari maggiori (decesso per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) ed eventi microvascolari maggiori (insorgenza o peggioramento di nefropatia o retinopatia), valutati insieme e separatamente.

Nello studio di Chalmers et al⁶ si evidenzia come il trattamento attivo abbia determinato, rispetto al placebo, una riduzione media di 5,6 mmHg della pressione sistolica e di 2,2 mmHg della pressione diastolica. Inoltre l'associazione perindopril-indapamide produce una riduzione della mortalità per tutte le cause del 14% ($p = 0,025$), della mortalità cardiovascolare del 18% ($p = 0,027$) e degli eventi vascolari maggiori del 9% ($p = 0,041$). Si registra anche una riduzione degli eventi coronarici del 14% ($p = 0,02$) e degli eventi renali del 21% ($p < 0,0001$).

Nello studio di Zoungas et al⁷ non si rileva un'interazione tra gli effetti di un controllo pressorio routinario e quelli di un controllo glicemico intensivo per nessuno degli outcome specificati. Gli effetti separati dei due interventi sugli outcome renali e sulla mortalità sembrano additivi su una scala logaritmica. Rispetto a nessun intervento, il trattamento combinato riduce il rischio di insorgenza o di peggioramento della nefropatia del 33% (IC 95%: 12-50%; $p = 0,005$), di insorgenza di macroalbuminuria del 54% (IC 95%: 35-68%; $p < 0,0001$) e di insorgenza di microalbuminuria del 26% (IC 95%: 17-34%). Il trattamento combinato è inoltre associato a una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 18% (IC 95%: 1-32%; $p = 0,04$).

Nello studio di De Galan et al⁸ si conclude che il trattamento attivo riduce 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 associati a un numero progressivamente minore di eventi renali.

Come limite si segnala che lo studio ADVANCE è stato finanziato da Servier.

Telmisartan vs placebo

Uno studio secondario, condotto da Mann et al⁹, è realizzato sui dati dello studio TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease), un RCT multicentrico in doppio cieco condotto su 5.926 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 randomizzati a ricevere telmisartan (80 mg/giorno; $n = 2.954$) o placebo ($n = 2.972$) più un trattamento standard e monitorati dopo 6 settimane, 6 mesi e, in seguito, ogni 6 mesi per una media di 56 mesi. Obiettivo dello studio è valutare outcome renali compositi di dialisi o raddoppio della creatinina sierica o decesso; vengono 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 si rilevano differenze nell'incidenza dell'outcome composito di malattia renale terminale e raddoppio della creatinemia 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 creatinemia risulta più frequente nel braccio del telmisartan rispetto al placebo (1,9% *vs* 1,21%), soprattutto in pazienti con livelli basali di creatinemia <1 mg/dl. Relativamente all'outcome composito di dialisi, raddoppio della creatinina o decesso, non si osservano differenze significative (14,0% *vs* 12,8%; HR: 1,10; IC 95%: 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 risulta più basso nei pazienti trattati con telmisartan (11,4% *vs* 14,8%; RR: 0,77; IC 95%: 0,67-0,88; $p=0,001$). Tra i pazienti con microalbuminuria al basale (559 in totale, dei quali 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; IC 95%: 0,36-0,92; $p=0,018$). La riduzione del GFR è maggiore nel gruppo telmisartan (-3,2 *vs* 0,26 ml/min/1,73 m² SC, $p<0,001$).

Nel gruppo del telmisartan si verifica un'incidenza dell'outcome composito di dialisi, raddoppio della creatinemia e insorgenza di microalbuminuria e/o macroalbuminuria del 13% rispetto al 16% nel gruppo del placebo (HR: 0,81; IC 95%: 0,72-0,92; $p=0,001$). La somministrazione di telmisartan aumenta l'incidenza dell'outcome composito renale in pazienti senza microalbuminuria o eGFR >60 ml/min/1,73 m² SC, riducendola invece nei pazienti con microalbuminuria o eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC. Il telmisartan determina 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/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 cardiovascolare ma senza macroalbuminuria, gli effetti del telmisartan sull'outcome renale sono simili al placebo.

Come limite si segnala che lo studio è stato finanziato da Boehringer Ingelheim.

L'efficacia del telmisartan è anche valutata in un'analisi post hoc di Makino et al¹⁰ dei dati relativi allo studio INNOVATION, un RCT in doppio cieco e multicentrico, in cui sono randomizzati 527 pazienti giapponesi (dei quali 13 esclusi successivamente; età: 30-74 anni) di entrambi i sessi, con diabete di tipo 2 e nefropatia incipiente, normotesi ($n=163$), o ipertesi ($n=351$). Dopo un periodo di *run-in*, i soggetti sono divisi in tre gruppi di trattamento – telmisartan a 40 mg/giorno, telmisartan a 80 mg/giorno o placebo – per valutare la progressione della microalbuminuria in pazienti normotesi. Dopo 52 settimane di follow-up, i pazienti trattati con telmisartan mostrano una progressione più lenta da microalbuminuria a nefropatia conclamata rispetto al placebo. Un maggior numero di soggetti trattati con telmisartan ritorna alla normoalbuminuria (UACR <30 mg/g creatinina): 15,5% nel gruppo trattato con a 40 mg/giorno, 19,6% nel gruppo trattato con 80 mg/giorno e 1,9% nel gruppo del placebo. Si rileva anche una riduzione di pressione arteriosa sistolica e diastolica nei pazienti trattati con telmisartan, sia normotesi

sia ipertesi. La media di SBP/DBP all'ultima osservazione per i pazienti normotesi è: $128\pm 14,3/75\pm 10,0$ mmHg nel gruppo del placebo; $122\pm 15,1/73\pm 9,0$ mmHg nel gruppo del telmisartan a 40 mg; $123\pm 15,6/72\pm 10,3$ mmHg nel gruppo del telmisartan a 80 mg ($p < 0,05$). La media rilevata per gli ipertesi è: $134\pm 14,8/73\pm 9,6$ mmHg nel gruppo del placebo; $129\pm 12,7/70\pm 8,7$ mmHg nel gruppo del telmisartan a 40 mg ($p < 0,05$); $129\pm 14,5/71\pm 7,7$ mmHg nel gruppo del telmisartan a 80 mg ($p < 0,05$). Il telmisartan risulta ben tollerato e l'incidenza di effetti collaterali non differisce tra i gruppi di trattamento; eventi avversi severi si verificano nel 10,9% dei pazienti trattati con 80 mg di telmisartan, nel 6,3%, di quelli trattati con 40 mg di telmisartan e nel 7,4% di quelli assegnati al braccio del placebo.

Telmisartan vs ramipril vs placebo

Nello studio di Mann et al¹¹, un RCT in doppio cieco con controllo attivo a gruppi paralleli, 25.620 soggetti (età ≥ 55 anni) con patologia aterosclerotica conclamata o diabete con danno agli organi bersaglio sono randomizzati in tre bracci di circa 8.500 pazienti ciascuno, per ricevere ramipril a 10 mg/giorno ($n = 8.576$), telmisartan a 80 mg/giorno ($n = 8.542$) o entrambi ($n = 8.502$). L'outcome renale primario, di tipo composito, è costituito da prima insorgenza di dialisi, trapianto renale, raddoppio della creatinemia e decesso.

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

Gli outcome renali secondari, sempre di tipo composito, sono dialisi, raddoppio della creatinemia, variazioni di marker surrogati come l'eGFR e la proteinuria. La dialisi o il raddoppio della creatinemia si verificano senza differenze significative sia con la somministrazione di telmisartan (2,21%), sia con quella di ramipril (2,03%; HR: 1,09; IC 95%: 0,89-1,34). Una più elevata incidenza di eventi si verifica con l'associazione dei due farmaci (2,49%; HR: 1,24; IC 95%: 1,01-1,51; $p = 0,038$). Si rileva inoltre una riduzione inferiore di GFR con ramipril rispetto a telmisartan ($-2,82$ vs $-4,12$ ml/min/1,73 m² SC; $p < 0,0001$), o con la loro associazione ($-6,11$ ml/min/1,73 m² SC; $p < 0,0001$). L'aumento dell'escrezione urinaria di albumina è più contenuto con telmisartan ($p = 0,004$) o con l'associazione ($p = 0,001$) rispetto a ramipril.

Trandolapril più verapamil vs benazepril più amlodipina

Nel RCT di Toto et al¹², multicentrico, in aperto, con *blinded* end point sono stati confrontati due diversi trattamenti: trandolapril a 2 mg più verapamil a 180 mg (T/V) vs benazepril a 10 mg più amlodipina a 5 mg (B/A). I 342 soggetti affetti da diabete di tipo 2, ipertensione (non controllata in monoterapia o trattata con 2 o più farmaci) e nefropatia sono stati sottoposti a un periodo di *run-in* di 4 settimane, durante il quale la terapia antipertensiva da loro seguita è stata sostituita da lisinopril (20 mg/giorno) più torasemide (10 mg/giorno). 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 sono 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 e 8,49 nel gruppo B/A), con una differenza del 20,80% che non è però risultata statisticamente significativa ($p = 0,344$).

Si verifica 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/1,73 m² SC; B/A: -2,08 ml/min/1,73 m² SC).

La differenza tra i due gruppi per quanto riguarda le variazioni di pressione arteriosa sistolica e diastolica risulta statisticamente significativa (SBP per T/V: 2,64%, per B/A: -2,27%; $p = 0,001$; DBP per T/V: -0,48%, per B/A: -4,90; $p = 0,007$).

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

Come limiti si segnala che lo studio è stato finanziato da Servier, l'alta percentuale di perdite al follow-up con maggiore percentuale di perdite nel gruppo T/V.

Valsartan vs amlodipina

Uzu et al¹³ conducono un'analisi post hoc sui dati dello studio SMART, un RCT multicentrico in aperto. I 142 pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria sono stati randomizzati e assegnati a due gruppi di trattamento: valsartan (80 mg/giorno) o amlodipina (5 mg/giorno) per 24 settimane. Al baseline, però, 70 soggetti (34 nel gruppo del valsartan e 36 in quello dell'amlodipina) vengono 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, ricevono ACE-inibitori. L'obiettivo dello studio è 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 differiscono tra i 4 gruppi.

Si rilevano le seguenti variazioni di ACR rispetto al basale: -36% nel gruppo trattato con valsartan, +30% nel gruppo trattato con amlodipina, -26% nel gruppo che riceve valsartan e ACE-I e +8% nel gruppo che riceve amlodipina e ACE-I. Le differenze riscontrate in entrambi i gruppi trattati con valsartan rispetto a quelli trattati con amlodipina sono statisticamente significative.

Telmisartan vs valsartan

Nel RCT di non inferiorità, multicentrico, in doppio cieco e a gruppi paralleli condotto da Galle et al¹⁴ sono arruolati 1.372 pazienti ipertesi, con diabete di tipo 2 e nefropatia manifesta. Gli 885 soggetti eleggibili sono randomizzati, dopo una fase di *run-in* di 2 settimane con placebo, per ricevere telmisartan a 40 mg/giorno ($n = 443$) o valsartan a

80 mg/giorno (n =442) per 12 mesi. Le dosi vengono raddoppiate dopo 2 settimane. Il principale end-point è la variazione rispetto al basale della proteinuria delle 24 ore. Vengono inoltre valutati le variazioni dell'albuminuria delle 24 ore, l'eGFR e i marker di infiammazione.

La riduzione media della proteinuria delle 24 ore prodotta da telmisartan e da valsartan risulta simile: 33% (IC 95%: 27-39%) nel gruppo assegnato al telmisartan e 33% (IC 95%: 27-38%) in quello assegnato al valsartan. Non si rilevano 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 osserva nei pazienti con miglior controllo pressorio.

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

Lo studio è finanziato da Boehringer Ingelheim.

Losartan vs amlodipina

Nel RCT di Guo et al¹⁵, 80 pazienti nefropatici con diabete di tipo 2 sono randomizzati per essere assegnati a due diversi trattamenti: losartan e amlodipina. Gli autori mirano, 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 si osserva una riduzione significativamente maggiore dei livelli di adiponectina nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con amlodipina (-3,08 \pm 0,45 *vs* -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) si registrano riduzioni maggiori nei pazienti trattati con losartan rispetto a quelli trattati con amlodipina (p <0,01).

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

Si osserva 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 sia negli stadi 3 e 4, mentre solo negli stadi 1 e 2 si nota un'associazione tra adiponectina e proteina urinaria delle 24 ore. L'associazione positiva rimane 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 del RCT di Bakris et al¹⁶, in doppio cieco, multicentrico e a gruppi paralleli, in cui viene però confrontato con il losartan. Sono 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, 860 soggetti sono randomizzati a uno dei due gruppi di trattamento, per valutare le variazioni nei valori di *early-morning spot* UPC. Durante il follow-up di 52 settimane sono consentiti altri antipertensivi per raggiungere il controllo pressorio. Nel corso delle prime due settimane vengono somministrati 40 mg/giorno di telmisartan e 50 mg/giorno di losartan; successivamente le dosi vengono raddoppiate.

In entrambi i gruppi si riscontra una riduzione di UPC (telmisartan: 29,8%, $p < 0,0001$; losartan: 21,4%, $p < 0,0001$), ma il telmisartan produce una maggiore riduzione ($p = 0,03$). Al contrario non si riscontrano differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la riduzione pressoria.

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

Aliskiren vs placebo

Parving et al¹⁷, in un RCT in doppio cieco e multicentrico, confrontano l'efficacia dell'aliskiren rispetto al placebo nella riduzione del rapporto urinario albumina/creatinina a 6 mesi. Dopo un periodo di *run-in* (trattamento con losartan a 10 mg/giorno), 599 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia sono randomizzati e assegnati al placebo o al trattamento con all'aliskiren (150 mg/giorno per i primi 3 mesi e successivamente 300 mg/giorno). Entrambi i gruppi continuano ad assumere losartan durante i 6 mesi di follow-up.

Il trattamento con 300 mg/giorno di aliskiren riduce, 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% nel gruppo del placebo ($p < 0,001$). Al termine del follow-up, nel gruppo trattato con aliskiren si rilevano 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 diastolica).

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

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

Idroclorotiazide più valsartan vs amlodipina più valsartan

Kaneshiro et al¹⁸, in un RCT in aperto, confrontano l'efficacia nel migliorare il controllo pressorio e il danno vascolare dell'aggiunta di idroclorotiazide (12,5 mg/giorno, incrementata fino a 50 mg/giorno) o di amlodipina (2,5 mg/giorno, incrementata fino a 10 mg/giorno) in 70 pazienti ipertesi con MRC non diabetica allo stadio 1-2 (microalbuminuria e GFR > 60 ml/min/1,73 m² SC), già trattati con valsartan (160 mg/giorno). Vengono valutate 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 si osservano riduzioni simili di pressione arteriosa nei due gruppi (18 mmHg nei soggetti trattati con amlodipina e 19 mmHg in quelli trattati con idroclorotiazide). Senza differenze statisticamente significative risultano anche le riduzioni di PWV (206 cm/s per amlodipina, 184 cm/s per idroclorotiazide) e dell'UAE, mentre l'IMT resta invariato.

Candesartan vs amlodipina

Un RCT multicentrico, open-label con valutazione in cieco dell'end-point, è condotto da Ogihara et al¹⁹ su un campione di popolazione giapponese di 4.728 soggetti ipertesi. I pazienti sono randomizzati e assegnati a due diversi trattamenti: candesartan a 4 o 8 mg/giorno (n =2.354) o amlodipina a 2,5 o 5 mg/giorno (n =2.349). L'outcome primario è il primo evento cardiovascolare fatale o non fatale. Viene inoltre valutata l'incidenza di mortalità per tutte le cause, diabete di nuova insorgenza e l'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi.

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

Diabete di nuova insorgenza viene registrato con minor frequenza nei pazienti trattati con candesartan (8,7/1.000 anni-persona) rispetto a quelli trattati con amlodipina (13,6/1.000 anni-persona). Viene osservata una riduzione del 36% del rischio 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 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 et al²⁰ elaborano una sottoanalisi per valutare gli effetti di candesartan e amlodipina sugli eventi cardiovascolari in un sottogruppo di 2.720 pazienti affetti da MRC (1.376 trattati con candesartan e 1.344 con amlodipina). Nel corso dello studio si rileva un'incidenza di eventi cardiovascolari simile nei due gruppi (7,2% nel gruppo trattato con candesartan e 7,6% nel gruppo trattato con amlodipina).

Nell'analisi per sottogruppi in base allo stadio di MRC non si osservano differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari tra i 2 gruppi negli stadi 1, 2 e 3. Allo stadio 4 il candesartan riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari del 55% e di eventi renali del 81% rispetto all'amlodipina.

Tra i pazienti trattati con candesartan si registra 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 con controllo attivo e a gruppi paralleli, Burgess et al²¹ 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/giorno in almeno 2 misurazioni nei 6 mesi precedenti al follow-up. I pazienti vengono randomizzati a ricevere candesartan a 16 mg/giorno ($n = 90$), a 64 mg/giorno ($n = 90$) o 128 mg/giorno ($n = 89$), allo scopo di valutare le variazioni della proteinuria misurata nelle 24 ore nelle 30 settimane successive alla randomizzazione. La differenza media nella variazione percentuale della proteinuria sulle 24 ore per i pazienti trattati con 128 mg/giorno rispetto a quelli trattati con 16 mg/giorno è -33,05% (IC 95%: da -45,70 a -17,44; $p < 0,0001$). Come outcome secondari vengono valutati gli effetti sulla funzione renale, utilizzando come parametri creatinemia, eGFR e pressione arteriosa. Si osservano un aumento della creatinemia del 7,85% nel gruppo trattato con 16 mg/giorno, del 8,82% in quello trattato con 64 mg/giorno e del 6,74% in quello trattato con 128 mg/giorno. Non si osservano variazioni significative di eGFR, kaliemia e pressione arteriosa tra i 3 bracci dello studio. L'aumento della kaliemia ($> 5,5$ mEq/l) ha portato all'esclusione dal trial di 11 pazienti (4, 4 e 3 rispettivamente).

Paracalcitolo in corso di trattamento con ACE-I o sartanici

Va infine rilevato che nel RCT multicentrico internazionale e in doppio cieco di de Zeeuw et al²², condotto su 281 pazienti, il paracalcitolo in capsule riduce l'albuminuria residua in pazienti nefropatici con diabete di tipo 2, sottoposti a terapia con ACE inibitori o sartanici. La maggiore riduzione dell'UACR si registra nel sottogruppo di pazienti in trattamento con paracalcitolo a 2 mcg/giorno che hanno un'escresione di sodio nelle 24 ore superiore a 178 mmol.

Questo studio, basato su un end-point surrogato, apre interessanti prospettive. È 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 renina-angiotensina.

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 di riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti con nefropatia diabetica e in pazienti con MRC e proteinuria.

Rispetto alla monoterapia, l'associazione di ACE-I e ARB riduce significativamente la proteinuria e 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 monoterapia.

I vari RCT confrontano l'efficacia di un ACE-I e/o di un ARB con altra terapia

antipertensiva 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 e riducono in modo più significativo la progressione della nefropatia diabetica e la proteinuria.

Nel trial 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 mostra differenze nella riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause in pazienti ipertesi; nel sottogruppo con MRC, il candesartan riduce significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari e renali solo nei pazienti allo stadio 4. Infine, tra i soggetti trattati con candesartan si registra un numero inferiore di casi di diabete di nuova insorgenza.

Raccomandazioni

- ▶ Qualora si renda necessario bloccare il sistema renina-angiotensina, iniziare il trattamento con ACE-inibitori e successivamente sostituirli con gli ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*, bloccanti del recettore per l'angiotensina), se gli ACE-inibitori non sono tollerati.
- ▶ Suggestire 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 <265 mg/g (approssimativamente equivalente a PCR <442 mg/g, o escrezione urinaria di proteine <0,5 g/24 h) un trattamento antipertensivo a scelta tra quelli raccomandati dalle linee guida NICE sull'ipertensione²⁴, per prevenire o rallentare la progressione della MRC.
- ▶ Durante il trattamento con ACE-inibitori o ARB a scopo antiproteinurico, 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 tolle-

* Le prove 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, a pagina 76.

rata di ACE-inibitori o ARB e di monitorare nel frattempo l'eGFR e i livelli di potassio nel sangue per evitare effetti collaterali.

Bibliografia

- Balamuthusamy S, Srinivasan L 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(5):791-805.
- Düsing R, 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(9):2287-301.
- Sarafidis PA, Stafylas PC 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(8):922-9.
- Kunz R, Friedrich C 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(1):30-48.
- Anand IS, Bishu K 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(16):1577-84.
- Chalmers J, Joshi R et al. Blood pressure lowering with fixed combination perindopril-indapamide: key findings from ADVANCE. *J Hypertens Suppl* 2008;26(2):S11-5.
- Zoungas S, de Galan BE 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(11):2068-74.
- de Galan BE, Perkovic V et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):883-92.
- Mann JF, Schmieder RE et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151(1):1-10, W1-2.
- Makino H, Haneda M 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(4):657-64.
- Mann JF, Schmieder RE 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(9638):547-53.
- Toto RD, Tian M et al. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(10):761-9.
- Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group, Uzu T et al. 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(6):1171-6.
- Galle J, Schwedhelm E et al. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3174-83.
- Guo LL, Pan Y, Jin HM. 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(6):1876-83.
- Bakris G, Burgess E et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;74(3):364-9.
- Parving HH, Persson F et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358(23):2433-46.
- Kaneshiro Y, Ichihara A 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(1):51-8.
- Ogihara T, Nakao K 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(2):393-8.
- Saruta T, Hayashi K et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res* 2009;32(6):505-12.
- Burgess E, Muirhead N et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):893-900.
- de Zeeuw D, Agarwal R 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* 2010;376(9752):1543-51.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adult in primary care. NICE, London, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://guidance.nice.org.uk/CG127> (visitato il 15-12-2011).

• **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?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	457
Studi selezionati	22
Studi estratti	3

Sintesi delle prove

Potassio

Maddirala et al¹, 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 o ARB.

Il 2,5% dei pazienti (23/931) sviluppa iperkaliemia (>5,5 mEq/l; >6 mEq/l in 7 pazienti) con un'incidenza del 1,2% allo stadio 1 (1/86), del 1,1% allo stadio 2 (5/469), del 3,1% allo stadio 3 (10/318), del 13,7% allo stadio 4 (7/51). Si osserva che il 7,5% dei pazienti con valori al basale >5,5 mEq/L (3/40) ha avuto un aumento >6,0 mEq/l. Il diabete non influenza l'incidenza di iperkaliemia.

Un altro studio di coorte retrospettivo, condotto da Einhorn et al², 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 e una valutazione della kaliemia nel corso del 2005.

Dall'analisi dei dati relativi a 2.103.422 valutazioni di kaliemia emerge che, su 66.259 (3,2%) pazienti che hanno sviluppato iperkaliemia, la maggior parte (n = 34.937, 52,7%) è ospedalizzata. Il tasso aggiustato di iperkaliemia risulta più elevato nei pazienti con MRC rispetto a 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 >5,5 e <6,0 mEq/l) e grave (potassio >6,0 mEq/l) risulta più alto nei pazienti senza MRC (OR: 10,32 e 31,64, rispettivamente) vs MRC in stadio 3 (OR: 5,35 e 19,52, rispettivamente), in stadio 4 (OR: 5,73 e 11,56, rispettivamente) o in stadio 5 (OR: 2,31 e 8,02, rispettivamente), con un valore di p < 0,001 vs normokaliemia e assenza di MRC.

Nello studio di Weinberg et al³, un RCT in doppio cieco e multicentrico, sono stati arruolati 1.094 pazienti afroamericani, 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 randomizzati a ricevere, per un periodo di follow-up medio di 3 anni, betabloccanti (BB, metoprololo succinato a rilascio prolungato, 50-200 mg/giorno), un ACE-I (ramipril a 2,5-10,0 mg/giorno) o un calcio-antagonista (CCB, amlodipina besilato a 5-10 mg/giorno) per valutare l'incidenza di iperkaliemia per classe di antipertensivi.

Su 6.497 misurazioni dei livelli di potassio sono stati identificati 80 eventi (occorrenza di una concentrazione di potassio superiore a 5,5 mEq/l) in 51 pazienti.

Rispetto ai pazienti con GFR >50 ml/min/1,73 m² SC, l'HR relativo all'iperkaliemia è di 3,61 (IC 95%: 1,42-9,18; p =0,007) nei pazienti con GFR di 31-40 ml/min/1,73 m² e di 6,81 (IC 95%: 2,67-17,35; p <0,001) nei pazienti con GFR <30 ml/min/1,73 m² SC. Non si riscontra 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 associato a un maggior numero di episodi di iperkaliemia rispetto a CCB (HR: 7,00; IC 95%: 2,29-21,39; p <0,001) e BB (HR: 2,85; IC 95%: 1,50-5,42; p =0,001). L'uso di diuretici riduce del 59% il rischio di iperkaliemia.

Come limite si segnala che la potenza dello studio non è 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 o ARB; non si riscontrano indicazioni diverse rispetto alle raccomandazioni della linea guida del NICE⁴ in merito al monitoraggio di questo parametro e della funzione renale in corso di terapia con inibitori del SRAA.

Raccomandazioni

- ▶ Nei pazienti con MRC, controllare la concentrazione di potassio nel sangue e l'eGFR, prima di iniziare la terapia con ACE-inibitori o ARB. Ripetere i controlli 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori o ARB e dopo ogni incremento di dose.
- ▶ Normalmente, la terapia con ACE-inibitori o 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 o ARB, è opportuno valutare, indagare e trattare altri fattori che costituiscono una potenziale cau-

sa di iperkaliemia e successivamente ripetere il test della concentrazione di potassio nel sangue.

- ▶ Non ci sono controindicazioni alla prescrizione di ACE-inibitori o 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 o 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 o ARB, non modificare la dose né se la riduzione di GFR è <25% rispetto al valore pre trattamento, né se la 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 o ARB o l'incremento del dosaggio, è necessario ripetere il test entro 1-2 settimane. Non modificare le dosi di ACE-inibitori o 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 (per esempio farmaci antinfiammatori non steroidei – FANS – o presenza di stenosi della o delle arterie renali)
 - se non sono individuate altre cause di deterioramento della funzionalità renale, interrompere la terapia con ACE-inibitori o ARB o ridurre il dosaggio fino alla dose minima precedentemente tollerata e aggiungere, se necessario, un farmaco antipertensivo alternativo.

Bibliografia

1. Maddirala S, Khan A 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(4):330-5.
2. Einhorn LM, Zhan M et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1156-62.
3. Weinberg JM, Appel LJ et al. Risk of hyperkalemia in nondialytic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009;169(17):1587-94.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **Quesito 16** • Il rapporto rischio/beneficio degli inibitori del SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterone) varia con l'età?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	531
Studi selezionati	43
Studi estratti	0

La ricerca bibliografica ha prodotto solamente studi su soggetti anziani e nessun confronto diretto tra fasce di età differenti. Si riportano pertanto le prove della linea guida NICE¹, in cui sono inclusi un solo studio con confronti diretti e due su pazienti anziani.

Sintesi delle prove

Mortalità per tutte le cause

In un'analisi post-hoc di Winkelmayr et al² del RENAAL trial (n =1.513, follow-up medio: 3,4 anni) viene 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 anni (n =505), 58-65 anni (n =587) e >65 anni (n =421). In questo studio, nonostante mancasse la potenza statistica per valutare l'efficacia del losartan nei tre gruppi, viene tuttavia analizzata l'interazione tra età e trattamento con losartan per i seguenti outcome: mortalità, iperkaliemia ed eventi avversi come insufficienza renale acuta. È importante sottolineare che il paziente più anziano ha 74 anni e per tale motivo lo studio non dispone di dati su pazienti molto anziani.

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

Nel RCT open-label di Nakamura et al³, condotto su pazienti giapponesi ipertesi con malattia renale (n =141, età: 60-75 anni, follow-up medio: 3,1 anni) viene confrontata l'efficacia di un ARB (candesartan) *vs* il trattamento ipertensivo convenzionale su eventi cardiovascolari. I pazienti sono suddivisi in due gruppi in base alla presenza o assenza di precedenti malattie cardiovascolari. Non si verificano casi di morte nei due gruppi di pazienti senza precedenti di malattie cardiovascolari, trattati con candesartan e con terapia convenzionale. Tra quelli con precedenti di malattie cardiovascolari si osservano 4 casi di morte nei trattati con candesartan e altri 4 nei trattati con terapia convenzionale.

Ictus

Nello studio di Nakamura et al³ non si rilevano differenze nell'incidenza di ictus tra

pazienti trattati con candesartan o con terapia convenzionale, con o senza precedenti di malattie cardiovascolari.

Infarto del miocardio

Nel RCT di Nakamura et al³ non si osservano 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

Nello studio di Nakamura et al³, il trattamento con candesartan (4/33) riduce significativamente l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia rispetto alla terapia convenzionale (13/38, $p < 0,05$) nei pazienti con precedenti di malattie cardiovascolari. Non si osservano, invece, differenze tra i due gruppi di trattamento nei soggetti senza precedenti di malattie cardiovascolari.

Sopravvivenza a un anno dopo infarto acuto del miocardio

Uno studio di coorte retrospettivo è condotto da Frances et al⁴ 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, aumenti il tasso di sopravvivenza a 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 risulta associato a un incremento del 37% del tasso di sopravvivenza a un anno (HR: 0,63; IC 95%: 0,48-0,84), mentre nei pazienti con migliore funzionalità renale l'incremento è del 16% (HR: 0,84; IC 95%: 0,77-0,92).

Eventi avversi (insufficienza renale acuta o ESRD)

Nello studio di Winkelmayr et al² gli eventi avversi occorsi negli anziani non sono più numerosi di quelli riscontrati nei più giovani. Nei tre gruppi non emergono differenze nell'incidenza di eventi avversi tra pazienti trattati con losartan o con placebo.

Iperkaliemia

Nello studio di Winkelmayr et al², il trattamento con losartan è associato a un più alto tasso di iperkaliemia in tutte le fasce di età. L'età avanzata, pertanto, non incrementa il rischio di iperkaliemia.

Raccomandazioni

- ▶ Ove indicato, l'uso degli ACE-inibitori o degli ARB non dovrebbe essere influenzato

dall'età del paziente, dal momento che non esistono prove che nei soggetti anziani questi farmaci siano associati a un maggior rischio di effetti avversi, se usati in modo appropriato.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Winkelmayr WC, Zhang Z et al. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(10):2210-7.
3. Nakamura T, Kanno Y et al. An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 2005;28(5):415-23.
4. Frances CD, Noguchi H 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. *Arch Int Med* 2000;160(17):2645-50.

• **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 (sistema renina-angiotensina-aldosterone)?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT
Studi reperiti	154
Studi selezionati	11
Studi estratti	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 rispetto alla terapia convenzionale associata al placebo.

Sintesi delle prove

Revisioni sistematiche

Nella revisione di Bomback et al¹ vengono esaminati 4 RCT a gruppi paralleli, 4 RCT crossover, 2 studi pilota e 5 serie di casi, ma data l'eterogeneità dei dati dispo-

nibili non è stato possibile eseguire un'analisi statistica di dati aggregati. La ricerca bibliografica è 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%, viene valutata l'efficacia degli antagonisti dell'aldosterone (MRBs) aggiunti a terapia preesistente con ACE-I e/o ARB. L'outcome primario è la variazione dei valori di proteinuria, ma vengono anche valutati l'incidenza di iperkaliemia, le variazioni di pressione arteriosa e l'eGFR.

Nei pazienti trattati anche con terapia con 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 (nel 40% dei pazienti) e di GFR (nel 25% dei pazienti).

Come limiti si segnalano l'assenza di metanalisi, l'eterogeneità dei dati, l'assenza di rigore nella selezione del disegno degli studi inclusi.

La revisione di Navaneethan et al² 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 ACE-I e/o ARB rispetto ad ACE-I 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 si osserva una riduzione significativa dei valori di proteinuria (7 studi, n =372; differenza media: -0,80 g; IC 95%: -1,27-0,33) e della pressione arteriosa, mentre la funzione renale non mostra variazioni significative. Si rileva inoltre un aumento del rischio di iperkaliemia con lo spironolattone (8 studi, n =436; RR: 3,06; IC 95%: 1,26-7,41) ma non con l'eplerenone (2 studi, n= 509; RR: 1,65; IC 95%: 0,66-3,95).

Come limiti si segnalano brevi follow-up (da 2 a 20 mesi) e scarsa numerosità campionaria.

RCT

Lo studio di Furumatsu et al³ è 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 SC; MRC in stadio 1-3) e con valori di proteinuria >0,5 g/giorno, in duplice terapia con enalapril (5 mg) e losartan (50 mg) da almeno 12 settimane. I pazienti vengono randomizzati in due gruppi: 16 soggetti sono trattati con spironolattone (25 mg/giorno) oltre alla terapia preesistente; gli altri 16 sono assegnati al gruppo del placebo.

Dopo un anno di follow-up si osserva 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 rilevano, invece, variazio-

ni nei livelli di creatininemia, potassio e PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), né si nota 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.

Come limiti si segnala che lo studio non è in cieco e ha bassa numerosità campionaria. Questo studio è tra quelli inclusi nella revisione sistematica di Navaneethan et al².

Mehdi et al⁴ conducono un RCT in doppio cieco su 81 pazienti con diabete mellito di tipo 1 o 2, ipertensione, albuminuria (*urine albumin-to-creatinine ratio* >300 mg/giorno) ed eGFR medio di 64,5 ml/min/1,73 m² SC, tutti trattati con lisinopril (80 mg/giorno) da almeno 3 mesi. I pazienti sono randomizzati in 3 gruppi per assumere, oltre a lisinopril, losartan (50 mg/giorno nella prima settimana e successivamente 100 mg/giorno), oppure spironolattone (inizialmente 12,5 mg/giorno e successivamente 25 mg/giorno) oppure placebo. Dopo un periodo di 52 settimane di follow-up (48 di trattamento e 4 di *washout*), vengono valutate le variazioni di albumina sierica e urinaria, HbA1c, urea, creatinina, elettroliti e pressione arteriosa.

La sperimentazione mostra una riduzione della UACR del 34% nel gruppo trattato con spironolattone ($p = 0,0007$) e del 16,8% (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 si rileva alcun impatto significativo sugli altri parametri, inclusa la pressione arteriosa.

Come limiti dello studio si segnalano la bassa numerosità campionaria, l'alta percentuale di persi al follow-up, il breve periodo di trattamento, la sperimentazione condotta su una popolazione prevalentemente costituita da ispanici e afroamericani.

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, crossover, in doppio cieco, Saklayen et al⁵ conducono una sperimentazione su un campione di 30 pazienti affetti da nefropatia diabetica con vario grado di proteinuria, già in trattamento con ACE-I e/o ARB a dosi da moderate a massimali. I pazienti sono randomizzati per essere assegnati al gruppo trattato con spironolattone (dose iniziale di 25 mg, portata a 50 mg dopo 4 settimane) o al gruppo del placebo. A questa fase di 3 mesi e a un intervallo di un mese di washout, segue una seconda fase, sempre di 3 mesi, in cui viene somministrato spironolattone ai pazienti che prima hanno ricevuto placebo e placebo a quelli precedentemente assegnati al trattamento.

Il trattamento con spironolattone produce 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 del rapporto proteinuria/creatinuria ($p = 0,004$).

Come limiti dello studio si segnalano la bassa numerosità campionaria, le perdite al follow-up, il breve periodo di trattamento.

Lo studio crossover randomizzato controllato di Tylicki et al⁶, non in cieco, è condotto su 18 pazienti con malattia renale cronica non diabetica con proteinuria non nefrosica ed eGFR <45 ml/min/1,73 m² SC). I soggetti, dopo un periodo di run-in di 8 settimane, durante il quale sono trattati con ACE-I (cilazapril a 5mg), ARB (telmisar-

tan a 80 mg) e idroclorotiazide (a 12,5 mg), sono randomizzati e assegnati a due gruppi con 2 sequenze di trattamento: un gruppo è trattato con triplo blocco RAAS con spironolattone (a 25 mg) per 8 settimane e doppio blocco RAAS (ACE-I e 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 viene somministrato lo stesso trattamento del periodo di run-in.

Dopo il trattamento con triplo blocco RAAS si riscontra una riduzione dei livelli di proteinuria nelle 24 ore $>55,37\%$ rispetto al trattamento con doppio blocco ($p = 0,01$); così come si osserva una maggiore riduzione degli indici di danno tubulare e fibrosi (beta-NAG, $p = 0,006$ e pro collagene III, $p = 0,03$). Non si verificano significative variazioni nella funzione renale e nei valori di pressione arteriosa.

Come limiti si segnalano il fatto che lo studio non è in cieco, la bassa numerosità campionaria e il breve periodo di trattamento.

Edwards et al⁷ 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. I 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 (a 25 mg/giorno), sono randomizzati e allocati a due diversi gruppi di trattamento: un gruppo continua ad assumere spironolattone, l'altro placebo.

Rispetto al placebo, l'uso di spironolattone mostra una maggiore efficacia, statisticamente significativa, relativamente ai seguenti parametri: massa ventricolare sinistra (-14 ± 13 g *vs* 3 ± 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 ($0,69 \pm 0,86 \times 10^{-3}$ mmHg *vs* $0,04 \pm 1,04 \times 10^{-3}$ mmHg; $p < 0,01$). Inoltre nei pazienti allocati nel braccio dello spironolattone, rispetto a quelli assegnati al braccio placebo, si osserva una riduzione statisticamente significativa di pressione arteriosa e di eGFR. Tra gli effetti avversi si segnala che 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 assegnati al gruppo del placebo ($p < 0,05$).

In uno studio di coorte prospettico, Sengul et al⁸ indagano l'effetto dello spironolattone sull'escrezione urinaria di proteine in 33 pazienti affetti da MRC con proteinuria manifesta (>300 mg/giorno), nonostante l'uso regolare di ACE-I e/o ARB da almeno 6 mesi. Dopo 8 settimane si osserva una riduzione significativa della proteinuria (47,9%; $p < 0,001$) e della pressione sistolica ($p < 0,004$) e diastolica ($p < 0,001$). Si rileva inoltre un aumento significativo della kaliemia al di sopra di 5,5 mEq/l in 6 pazienti (18,2%), tutti affetti da diabete mellito ($p < 0,001$).

Conclusioni

Tutti gli studi presi in considerazione per la stesura delle raccomandazioni della linea guida del NICE⁹ 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 e il rischio di progressione della MRC.

Complessivamente tali risultati non consentono di modificare le raccomandazioni della linea guida del NICE per questo quesito.

Raccomandazioni

- ▶ Il gruppo di lavoro ha osservato che i trial reperiti presentano limiti nel disegno dello studio, hanno follow-up di breve durata e inoltre riportano 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 gruppo di lavoro ha osservato che l'iperkaliemia è più frequente in soggetti trattati con spironolattone.
- ▶ Il gruppo di lavoro raccomanda ulteriori studi pragmatici sull'incidenza di effetti collaterali associati all'uso di spironolattone.

Bibliografia

1. Bomback AS, Kshirsagar AV et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51(2):199-211.
2. Navaneethan SD, Nigwekar SU et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007004.
3. Furumatsu Y, Nagasawa Y 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(1):59-67.
4. Mehdi UF, Adams-Huet B et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(12):2641-50.
5. Saklayen MG, Gyebe LK 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. *J Investig Med* 2008;56(4):714-9.
6. Tylicki L, Rutkowski P 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* 2008;52(3):486-93.
7. Edwards NC, Steeds RP 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(6):505-12.
8. Sengul E, Sahin T et al. Effect of spironolactone on urinary protein excretion in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2009;31(10):928-32.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

- **Quesito 18** • Nei soggetti affetti da MRC con proteinuria, le statine riducono la proteinuria e il rischio di progressione della malattia?

Ricerca di letteratura

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 della linea guida del NICE¹.

È stato tuttavia segnalato un recente RCT con ampia numerosità campionaria, lo studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)², presentato ufficialmente nel 2010 e pubblicato a giugno 2011, che riporta dati interessanti sull'efficacia dell'ezetimibe e della simvastatina. Le prove di questo studio sono state accorpate a quelle del quesito 19, in quanto rispondenti a entrambi i quesiti.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Baigent C, Landray MJ et al. 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;377(9784):2181-92.

- **Quesito 19** • Nei soggetti affetti da MRC con dislipidemia, gli agenti ipolipemizzanti riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità confrontati con placebo?

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT
Studi reperiti	206
Studi selezionati	8
Studi estratti	4

Sintesi delle prove

Revisioni sistematiche

Nei 26 trial randomizzati o quasi randomizzati dell'unica revisione reperita, condotta da Navaneethan et al¹, viene valutata l'efficacia delle statine rispetto al placebo, o di

una tipologia di statine rispetto a un'altra in pazienti affetti da malattia renale cronica in fase pre-dialitica. Gli studi sono selezionati dalle banche dati Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials e sono 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, $n = 18.781$; RR: 0,81; IC 95%: 0,74-0,89), sia per eventi cardiovascolari (20 studi, $n = 8.746$; RR: 0,80; IC 95%: 0,70-0,90). Si osserva anche una riduzione di eventi cardiovascolari non fatali (5 studi, $n = 19.363$; RR: 0,75; IC 95%: 0,66-0,85).

Non si nota invece alcun impatto significativo sulla clearance della creatinina e alcuna differenza significativa sull'incidenza di rhabdmiolisi, sull'incremento di enzimi epatici e sull'abbandono dello studio per eventi avversi tra pazienti trattati e non trattati.

RCT

Nello studio di Mori et al², 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 e coenzima Q, placebo.

Dopo 8 settimane di follow-up si osserva che il trattamento con omega-3 riduce la frequenza cardiaca ($p < 0,0001$), la pressione arteriosa ($p < 0,0001$) e i trigliceridi del 24% ($p < 0,001$).

Non si nota invece alcuna influenza su eGFR, albuminuria o proteinuria, colesterolo totale, HDL, LDL, glucosio, insulina o PCR.

Lo studio di Colhoun et al³ consiste in una sottoanalisi dello studio CARD, condotto su 2.838 pazienti diabetici con e senza MRC conclamata ma con anamnesi negativa per eventi cardiovascolari. I soggetti sono randomizzati e assegnati a 2 gruppi: uno è stato trattato con atorvastatina (a 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 si osserva, nel braccio del trattamento attivo, una significativa riduzione del 42% di eventi cardiovascolari maggiori e del 61% di ictus.

Complessivamente all'atorvastatina si associa un modesto miglioramento di eGFR (0,18 ml/min/1,73 m² SC, $p = 0,01$) leggermente più evidente in una sottopopolazione di pazienti con albuminuria già patologica al basale (0,38 ml/min/1,73 m² SC, $p = 0,02$). Non emerge invece alcun effetto sulla comparsa di albuminuria nei soggetti normoalbuminurici al basale, né di regressione dell'albuminuria in quelli già albuminurici.

Ridker PM et al⁴ conducono un'analisi secondaria 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 confrontati gli esiti cardiovascolari e di mortalità tra pazienti con valori iniziali di eGFR <60ml/min/1,73 m² SC, rispetto a quelli con eGFR ≥60ml/min/1,73 m² SC.

Si rilevano tassi di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti con eGFR < 60ml/min/1,73 m² SC, rispetto a quelli con eGFR ≥60ml/min/1,73 m² SC (HR: 1,54; IC 95%: 1,23-1,92, p =0,0002). Il trattamento con rosuvastatina risulta associato, nei soggetti con eGFR <60ml/min/1,73 m² SC, a una riduzione del 45% del 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 a una riduzione della mortalità per tutte le cause del 44% (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 degli effetti collaterali associati all'uso di rosuvastatina risultano simili nei pazienti con e senza MRC. A 12 mesi di follow-up si osserva inoltre un miglioramento marginale dei valori mediani di eGFR nei soggetti assegnati al trattamento con la rosuvastatina rispetto al gruppo del placebo.

Lo studio di Holdaas et al⁵ 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 valutata nel sottocampione di pazienti diabetici. In 731 soggetti diabetici dializzati i tradizionali fattori di rischio come colesterolo LDL, fumo, pressione arteriosa non risultano 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 costituiscono fattori di rischio indipendenti per eventi cardiaci. Nello studio primario, nei soggetti dializzati il trattamento con rosuvastatina risulta associato a una riduzione non significativa del 16,2% del rischio di eventi cardiaci (HR: 0,84; IC 95%: 0,65-1,07); sebbene non si riscontrino differenze nell'incidenza totale di ictus, nel gruppo dei trattati si osserva un numero maggiore di ictus emorragici (12 *vs* 2 ictus rispettivamente; HR: 5,21; IC 95%: 1,17-23,27). Nello studio secondario, il trattamento con rosuvastatina riduce significativamente il tasso di eventi cardiaci del 32% nei pazienti diabetici (HR: 0,68; IC 95%: 0,51-0,90).

Lo studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)⁶ è un RCT in doppio cieco iniziato nel 2003 e concluso nell'agosto 2010.

I 9.270 pazienti di età >40 anni, con MRC (3.023 in dialisi e 6.247 con MRC pre-dialitica) e senza precedenti episodi di infarto del miocardio o interventi di rivascolarizzazione coronarica, vengono randomizzati al trattamento con ezetimibe/simvastatina (10/20 mg) *vs* placebo e *vs* simvastatina (20 mg/giorno); dopo un anno i pazienti trattati con sola simvastatina sono randomizzati di nuovo ai trattamenti ezetimibe/simvastatina (10/20 mg) o placebo. Il follow-up medio è 4,9 anni.

I pazienti con MRC pre-dialitica hanno eGFR pari a 26,6±13 ml/min/1,73 m² SC (stadio 3: 37%; stadio 4: 41 %; stadio 5: 20%).

L'outcome principale sono gli eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, in-

farto acuto del miocardio, ictus ischemico e qualsiasi intervento di rivascularizzazione); l'outcome renale principale è l'end stage renal disease (dialisi o trapianto).

Una riduzione media di LDL di 0,85 (SE 0,02) mmol/l produce 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 di LDL è minore rispetto al sottogruppo non in dialisi (0,6 *vs* 0,96 mmol/l), non c'è prova statistica di eterogeneità fra pazienti non in dialisi e in dialisi. La riduzione di infarto acuto del miocardio non fatale o morte coronarica (RR: 0,92; IC 95%: 0,76-1,11) e di mortalità vascolare globale (RR: 0,93; IC 95%: 0,80-1,07; $p = 0,30$) è non significativa. È significativa la riduzione del rischio di ictus ischemico (RR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,92; $p = 0,0073$) e di procedure di rivascularizzazione coronarica (RR: 0,73; IC 95%: 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 prevenire 30-40 eventi ogni 1.000 pazienti trattati per 5 anni.

Non si evidenzia alcun 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 per quanto riguarda miopatia, tossicità epatica e biliare, mortalità non vascolare; in particolare, dopo un anno di terapia, non si riscontra una maggiore incidenza di cancro (RR: 0,99; IC 95%: 0,87-1,13).

Si segnala che lo studio è sostenuto da Merck & Co e da Schering Plough Corporation.

Conclusioni

La revisione sistematica di Navaneethan¹ analizza i 26 studi in pre-dialisi presi in considerazione nella revisione sistematica sulle statine nella MRC di Strippoli del 2008 e sulla quale si basano già le raccomandazioni delle linee guida del NICE⁷.

L'unico RCT in pazienti con MRC in stadio 3-4 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 CARDS³ (atorvastatina a 10 mg *vs* placebo) nel gruppo di pazienti con MRC in stadio 3, 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 rispetto al placebo sul rischio di ictus.

I risultati preliminari dello studio SHARP⁶ confermerebbero l'effetto positivo delle statine sul rischio cardiovascolare nei pazienti con malattia renale cronica (quesito 19), senza influenzare significativamente la progressione dell'insufficienza renale (quesito 18). Nei pazienti in dialisi, anche se è evidente una riduzione del rischio dello stesso ordine di quella riscontrata nei pazienti in pre-dialisi, non si raggiunge la formale significatività statistica e il problema andrà ulteriormente studiato in analisi combinate dei pazienti in dialisi inclusi negli studi SHARP e AURORA⁵.

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 studio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)⁶. Tutti i pazienti con eGFR <45 ml/min/1,73 m² SC devono essere considerati ad alto rischio di eventi cardiovascolari in quanto hanno un rischio almeno raddoppiato rispetto agli individui con eGFR >60 ml/min/1,73 m² SC⁸.
- ▶ Offrire le statine a soggetti con MRC per la prevenzione secondaria di malattie cardiovascolari, indipendentemente dai valori dei lipidi basali.
- ▶ Non ci sono prove 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.

Bibliografia

1. Navaneethan SD, Pansini F et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007784.
2. Mori TA, Burke V 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. *J Hypertens* 2009;27(9):1863-72.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ 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(5):810-9.
4. Ridker PM, MacFadyen J 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;55(12):1266-73.
5. Holdaas H, Holme I et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1335-41.
6. Baigent C, Landray MJ et al. 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;377(9784):2181-92.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chron-

ic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).

8. Go AS, Chertow GM et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.

• **Quesito 20** • Le terapie antiaggreganti e anticoagulanti riducono la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

Sono stati reperiti pochi studi che esaminano efficacia e sicurezza delle terapie antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipiramidolo, inibitori della glicoproteina IIb e 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, condotta da Keltai et al², dello studio CURE (Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent event RCT; n = 12.253, follow-up medio: 9 mesi), è valutata l'efficacia del clopidogrel rispetto al placebo in pazienti con differenti livelli di disfunzione renale e sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST. A tutti i pazienti viene somministrata anche l'aspirina. Non si osservano differenze nell'incidenza di mortalità tra i pazienti trattati con clopidogrel e quelli trattati con aspirina, né con GFR <64 ml/min/1,73 m² SC, né con GFR di 64-81,2 ml/min/1,73 m² SC.

Aspirina vs nessuna prescrizione di aspirina

Tre studi di coorte valutano l'efficacia dell'aspirina sulla mortalità in pazienti con MRC. Nello studio di Krause et al³, condotto su soggetti dimessi dall'ospedale a seguito di infarto del miocardio acuto (n = 1.342; follow-up: 9,8 mesi), e in quello di Keough-Ryan et al⁴, condotto su pazienti con sindrome coronarica acuta (n = 5.549; follow-up: 2 anni), non emerge associazione tra trattamento con aspirina e mortalità nei pazienti con MRC lieve (GFR di 60-80 ml/min/1,73 m² SC) o moderata (GFR di 30-59 ml/

min/1,73 m² SC). Nei soggetti con sindrome coronarica acuta e GFR <30 ml/min/1,73 m² SC, l'uso di aspirina è associato a un incremento significativo di rischio di mortalità. Nei pazienti con infarto del miocardio acuto e GFR di 15-29 ml/min/1,73 m² SC, trattati con aspirina, si osserva invece una riduzione significativa della mortalità.

Nel terzo studio, di Ezekowitz et al⁵, il trattamento con aspirina in pazienti con insufficienza cardiaca e malattia dell'arteria coronarica (n =6427, follow-up: 1 anno) riduce significativamente il rischio di mortalità a un anno nei soggetti con CrCl <30 ml/min.

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

Lo studio di coorte di Gibney et al⁶ valuta l'efficacia della non prescrizione di antiaggreganti (aspirina, clopidogrel, dipiridamole, 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. La non prescrizione di antiaggreganti risulta associata a un incremento significativo di *odds* di mortalità.

Morte cardiovascolare

Clopidogrel vs placebo

Nell'analisi post hoc di Keltai et al², nei pazienti con GFR <64 ml/min/1,73 m² SC o tra 64 e 81,2 ml/min/1,73 m² SC, non si osserva alcuna differenza di mortalità cardiovascolare tra il trattamento con clopidogrel e quello con placebo.

Morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o ictus

Clopidogrel vs placebo

Nello studio di Keltai et al², il trattamento con clopidogrel riduce significativamente il rischio di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o ictus nei pazienti con GFR di 64-81,2 ml/min/1,73 m² SC, mentre non risulta efficace nella riduzione di questi outcome nei soggetti con GFR <64 ml/min/1,73 m² SC.

Sanguinamento

Clopidogrel vs placebo

Nello studio di Keltai et al², nei soggetti con MRC, sindrome coronarica acuta senza elevazione del segmento ST e GFR <64 o tra 64 e 81,2 ml/min/1,73 m² SC, il trattamento con clopidogrel rispetto al placebo non determina 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.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Keltai M, Tonelli M et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(2):312-8.
3. Krause MW, Massing M et al. Combination therapy improves survival after acute myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2004;26(6):715-25.
4. Keough-Ryan TM, Kiberd BA et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):845-55.
5. Ezekowitz J, McAlister FA et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1587-92.
6. Gibney EM, Casebeer AW et al. Cardiovascular medication use after coronary bypass surgery in patients with renal dysfunction: a national Veterans Administration study. *Kidney Int* 2005;68(2):826-32.

• **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?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE¹.

Non ci sono prove che i farmaci utilizzati per ridurre l'iperuricemia diminuiscano la morbilità e la mortalità nei soggetti adulti con MRC.

Sono stati portati recentemente a un convegno i dati del piccolo RCT di Kao et al², i cui risultati sembrano dimostrare una riduzione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro in pazienti con MRC trattati con allopurinolo.

Conclusioni

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

Raccomandazione

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

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Kao MP, Ang DS et al. Abstract 14498: Allopurinol reduces both left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in cardiorenal patients. *Circulation* 2010;122:A14498.

• **Quesito 22** • Quali sono gli esiti sfavorevoli associati a ematuria microscopica isolata e le sue modalità di gestione nei soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

Sviluppo della proteinuria

È stato reperito uno studio prospettico di tipo serie di casi, condotto da Yamagata et al², in cui è valutato il declino della funzionalità renale in 404 uomini giapponesi con ematuria microscopica isolata confermata (risultato della striscia reattiva: +1; risultato del microscopio >5 RBC/hpf), 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 sviluppa proteinuria.

Riduzione della funzionalità renale

Nello studio da Yamagata et al² si riscontra un deterioramento della funzionalità renale (creatinina nel sangue >2,0 mg/dl) dello 0,7% durante il follow-up nei soggetti con ematuria asintomatica. Il tasso calcolato di deterioramento della funzionalità renale per ematuria asintomatica è del 3% 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, dovrebbe-

ro 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 $>0,5$ UP/UCr (proteinuria urinaria/creatinina urinaria), la competenza deve essere rapidamente nefrologica, perché si tratta di una nefropatia che deve essere diagnosticata con precisione.
- ▶ L'ematuria microscopica persistente, in assenza di proteinuria, dovrebbe essere controllata annualmente con test ripetuti per ematuria, proteinuria/albuminuria, tasso di filtrato glomerulare (GFR) e monitoraggio della pressione sanguigna, finché l'ematuria persiste.*

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Yamagata K, Takahashi H 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.

• **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?

Ricerca di letteratura

Per l'aggiornamento di questo quesito il comitato promotore ha ritenuto opportuno avvalersi esclusivamente delle prove e delle raccomandazioni della linea guida KDIGO¹.

Sintesi delle prove

Nella linea guida KDIGO¹ è citato lo studio di Levin et al², in cui viene descritta la prevalenza di valori di calcio, fosforo e PTH intatto (iPTH) anomali, attraverso un'analisi trasversale su 1.800 pazienti del Nord America con MRC in stadio 3-4 (Study to evaluate early kidney disease). I valori di fosforo e calcio iniziano a diventare anomali quando il GFR scende al di sotto di 40 ml/min/ $1,73$ m² SC e rimangono stabili fino a che non raggiungono valori inferiori a 20 ml/min/ $1,73$ m² SC. I livelli di iPTH risultano alti nel 12% dei pazienti con GFR >80 ml/min/ $1,73$ m² SC e nel 60% di quelli con GFR <60 ml/min/ $1,73$ m² SC.

Risultati simili sono riportati dal Kidney education and evaluation program, un programma di screening sponsorizzato dalla National Kidney Foundation³.

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

Viene inoltre menzionato un altro grande studio di coorte prospettico – The choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease study – condotto da Melamed et al⁴ su pazienti dializzati incidenti in cui le analisi di laboratorio vengono frequentemente ripetute. A 6 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 da Tentori et al⁵ in tre fasi (DOPPS I:1996-2001; DOPPS II: 2002-2004; DOPPS III: 2005-2007) su 25.588 pazienti emodializzati fornisce una visione globale sui valori anomali di calcio (aggiustato per albumina), fosforo e PTH. Modelli di sopravvivenza identificano categorie con minor rischio di mortalità per calcio (da 8,6 a 10 mg/dl), calcio (aggiustato per albumina) (da 7,6 a 9,5 mg/dl), fosforo (da 3,6 a 5,0 mg/dl) e PTH (da 101 a 300 pg/ml). I rischi di mortalità più elevati sono invece osservati in livelli di calcio >10 mg/dl, di fosforo >7 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 mostrino 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 i pazienti 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^{6,7} si definisce deficienza la presenza di valori di 25(OH)D (calcidiolo) <10 ng/ml (25 nmol/l) e insufficienza la presenza di valori ≥ 10 ma <20-32 ng/ml (50-80 nmol/l).

In diversi studi^{8,9} si osserva 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. Si rileva anche un'associazione tra bassi livelli di 25(OH)D e mortalità sia nella popolazione generale^{10,11} sia in soggetti con MRC¹².

Un RCT, condotto da Lappe et al¹³ mostra che l'assunzione di vitamina D riduce il cancro nella popolazione generale. Non esistono tuttavia dati che dimostrino che livelli normali di 25(OH)D riducano la mortalità.

In alcuni studi condotti su pazienti con MRC^{2,14,15}, livelli bassi di 25(OH)D sono risultati associati agli stadi più alti della malattia. Al contrario nello studio di Levin et al² (Study to evaluate early kidney disease) non si riscontra alcuna relazione tra livelli di calcidiolo e stadi di MRC. Sempre dai risultati dello stesso studio emerge che gli individui di colore hanno livelli più bassi di calcidiolo e più alti di PTH rispetto ai bianchi¹⁶. Poiché non esistono dati che dimostrino 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 e 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 e 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^{17,18}. 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 valutazione⁵.

Raccomandazioni

- ▶ Si raccomanda il monitoraggio dei livelli sierici di calcio, fosforo, iPTH e dell'attività della fosfatasi alcalina a partire dalla MRC in stadio 3.
- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 della MRC.
- ▶ Intervalli ragionevoli di monitoraggio potrebbero essere:
 - nella MRC in stadio 3: per calcio e fosforo sierici ogni 6-12 mesi; per iPTH sulla base dei livelli basali e sulla progressione della MRC
 - nella MRC in stadio 4: per calcio e fosforo sierici ogni 3-6 mesi; per iPTH ogni 6-12 mesi
 - nella MRC in stadio 5, compreso 5D: per calcio e fosforo sierici ogni 1-3 mesi; per iPTH ogni 3-6 mesi;
 - nella MRC in 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 in 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 in 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 (CaxP).

Bibliografia

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
- Levin A, Bakris GL 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).
- Vassalotti JA, Uribarri J 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.
- Melamed ML, Eustace JA et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1650-8.
- Tentori F, Blayney MJ 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;52:519-30.
- 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;135:317-22.
- Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:489-94.
- Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:266-75.
- Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med* 2005;352:515-6.
- 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.
- Wolf M, Shah A et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
- Gonzalez EA, Sachdeva A et al. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24:503-10.
- LaClair RE, Hellman RN et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
- Gutierrez OM, Isakova T et al. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in blacks with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:956-62.
- Ketteler M, Brandenburg V et al. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:673-7.
- O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 2007;72:792-6.

• **Quesito 24** • Quali sono i rischi e i benefici dell'uso di bifosfonati nella prevenzione dell'osteoporosi nei soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

Per l'aggiornamento di questo quesito il comitato promotore ha ritenuto opportuno avvalersi esclusivamente delle prove e delle raccomandazioni della linea guida KDIGO¹.

Sintesi delle prove

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^{2,3}.

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 evidenziano una riduzione di fratture in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati hanno 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 riportati casi di fratture anomale e la biopsia dell'osso non mostra strati ossei decalcificati. In un piccolo studio condotto a Singapore da Goh et al⁴ e a New York da Lenart et al⁵ emerge un più alto rischio di fratture subtrocanteriche. Tuttavia, studi osservazionali a 10 anni come quello di Black et al⁶ non evidenziano una maggiore incidenza di fratture.

Non esistono trial clinici condotti su pazienti con MRC in stadio 3-5; questi pazienti sono appositamente esclusi dagli RCT che valutano il trattamento dell'osteoporosi. Tuttavia, poiché l'esclusione è 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 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 valutano l'efficacia del trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati.

Miller et al⁷ conducono una metanalisi di 9 trial in cui viene indagato il risedronato per il trattamento dell'osteoporosi. Gli studi primari sono condotti su donne anziane che, per lo più, presentano un'insufficienza renale (stimata con il metodo Cockcroft e Gault) correlata all'età. Sono però escluse le pazienti con valori di creatinina sierica 1,1 volte superiore ai normali limiti. Tra le partecipanti, 4.071 donne (età media: 77 anni) sono classificate allo stadio 3 della MRC, 573 (età media: 83 anni) allo stadio 4. Nelle pazienti con MRC trattate con risedronato si osserva una riduzione del tasso di fratture vertebrali e un miglioramento della densità ossea simili a quelle rilevate nelle donne con eGFR >80 ml/min/1,73 m² SC. Non si osservano tuttavia differenze tra le pazienti con MRC stadio 4 trattate con risedronato e 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 prove di bassa qualità sull'efficacia del risedronato in donne anziane con MRC in stadio 3 correlata all'età, mentre per lo stadio 4 le prove sono deboli, anche perché le pazienti non presentano le classiche anomalie ossee osservate generalmente nelle pazienti allo stadio 4.

Un'altra analisi *post hoc* di trial sul trattamento dell'osteoporosi è stata pubblicata da Jamal et al⁸. In questo caso viene valutata l'efficacia di un altro bifosfonato: l'alendronato. Come nello studio precedente, i trial primari sono stati disegnati con l'intenzione di escludere le donne con malattia renale, ma data l'età avanzata molte pazienti hanno

un eGFR da lievemente a moderatamente basso. Solo 20 donne sono classificate nello stadio 4 e sono escluse tutte quelle con valori anomali di calcio, PTH e ALP. Di conseguenza, i soggetti non presentano le medesime caratteristiche dei pazienti con CKD-MBD. Gli autori dello studio osservano nelle donne con eGFR <45 ml/min/1,73 m² SC un miglioramento nel BMD e una riduzione di rischio di fratture simile a quelli rilevati tra le pazienti 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 di bassa qualità per la scarsa numerosità campionaria e perché non vengono menzionate le perdite al follow-up.

Per i pazienti con MRC allo stadio 3 che hanno già sviluppato le anomalie del CKD-MBD, in particolare l'iperparatiroidismo, non esistono prove poiché, come già detto, nei maggiori RCT che valutano i bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi questi pazienti sono esclusi. Pertanto i benefici delle terapie non possono essere estesi ai soggetti in cui iniziano a manifestarsi le anomalie biochimiche. Il gruppo di lavoro della linea guida KDIGO¹ 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 nei pazienti che presentano un aumento del riassorbimento osseo. Pertanto il gruppo di lavoro raccomanda di considerare la possibilità, ove attuabile, di una biopsia ossea.

È attualmente sconosciuta l'efficacia a lungo termine dei bifosfonati nei pazienti con MRC agli 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.

Il piccolo studio di Lu et al⁹, condotto su 12 dializzati trattati con pamidronato, mostra una riduzione di calcio sierico e un aumento di PTH.

In un abstract presentato da Amerling et al¹⁰ si riferisce che in pazienti con MRC in stadio 2-5, trattati con aledronato, si osserva 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 negli 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 in stadio 1-2, con osteoporosi e/o elevato rischio di frattura identificato secondo i criteri dell'Organizzazione mondiale della sanità, si raccomanda il trattamento come nella popolazione generale.

- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 sanità, si raccomanda il trattamento come nella popolazione generale. Si sconsiglia il trattamento al di sotto dei 30-35 ml/min/1,73 m² SC.
- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 in 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.

Bibliografia

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
2. Whitson HE, Lobaugh B, Lyles KW. Severe hypocalcemia following bisphosphonate treatment in a patient with Paget's disease of bone. *Bone* 2006;39:954-8.
3. Maalouf NM, Heller HJ et al. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract* 2006;12:48-53.
4. Goh SK, Yang KY et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.
5. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304-6.
6. Black DM, Schwartz AV 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;296:2927-38.
7. Miller PD, Roux C 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;20:2105-15.
8. Jamal SA, Bauer DC 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;22:503-8.
9. Lu KC, Yeung LK et al. Acute effect of pamidronate on PTH secretion in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1221-7.
10. Amerling R, Harbord N 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, 2006 (p. 33).

• **Quesito 25** • Quale tipo, se necessario, di vitamina D o analogo dovrebbe essere somministrato ai soggetti affetti da MRC?

Ricerca di letteratura

Per l'aggiornamento di questo quesito il comitato promotore ha ritenuto opportuno avvalersi esclusivamente delle prove e delle raccomandazioni della linea guida KDIGO¹.

Sintesi delle prove

Stadi 3-5 della MRC

La vitamina D (coleciferolo, ergocalciferolo, calcitriolo, calcidiolo, 25-idrossivitamina D) e analoghi della vitamina D (dossercalciferolo, paricalcitol, alfacalcidolo, falecalcitriolo, 2-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. È stato recentemente condotto da Kooienga et al² uno studio *post hoc* sul Vitamin D, calcium, Lyon study II, per valutare l'impatto del coleciferolo 800 UI più calcio 1.200 mg/giorno rispetto al placebo sui parametri biochimici. In un campione di 610 donne francesi anziane, 288 hanno un eGFR >60 ml/min/1,73 m² SC, 222 tra 45 e 59 ml/min/1,73 m² SC e 100 <45 ml/min/1,73 m² SC. Livelli di 25-idrossivitamina D, 25(OH)D <15 ng/ml sono presenti nel 88% delle donne del primo gruppo, nel 86% di quelle del secondo e nel 89% di quelle del terzo. In tutti i gruppi di diversi livelli di funzionalità renale trattati con coleciferolo 800 UI più calcio 1.200 mg, si osservano aumenti dei livelli basali di 25(OH)D a 6 mesi. Inoltre, si verifica una riduzione ≥30% di iPTH a 6 mesi nel 50% delle 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 di Zisman et al³ evidenzia una normalizzazione dei livelli medi di 25(OH)D in pazienti con MRC agli stadi 3 e 4, dei livelli di 25(OH)D <30ng/ml e di PTH, mediante trattamento con ergocalciferolo. I livelli di PTH diminuiscono significativamente nei pazienti allo stadio 3 e in quelli allo stadio 4 mostrano un trend di riduzione.

Recentemente, un trial clinico controllato che confronta il paracalcitolo con l'ergocalciferolo, condotto da Kovesdy et al⁴ ha rilevato che il paracalcitolo 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)D <30 ng/ml). In questo studio monocentrico su una popolazione con una preponderanza di maschi, l'ergocalciferolo viene somministrato alle dosi consigliate dalla linea guida KDIGO¹ con aggiustamenti finalizzati a

riportare 25(OH)D a valori >30ng/ml. Rimane da verificare con studi multicentrici se il paracalcitolo manifesta la stessa superiorità rispetto ad altri schemi di dosaggio, ad altri target di correzione dei livelli di 25(OH)D o 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 dei suoi analoghi sull'istologia dell'osso negli stadi 3-5 della MRC.

In uno studio di Nordal e Dahl⁵ 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 diminuisce il ricambio osseo. Nessun paziente però sviluppa osteomalacia. Segni di fibrosi rimangono 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 dimostra efficace nel trattamento dell'osteite fibrosa.

Nello studio di Hamdy et al⁶ vengono praticate biopsie ossee a 176 pazienti al baseline e a 134 dopo il trattamento con alfacalcidolo o placebo. Nell'articolo non sono riportati cambiamenti relativi all'intero gruppo del placebo rispetto all'intero gruppo dei pazienti trattati con alfacalcidolo. Sebbene siano 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 mostra un miglioramento dell'osteite fibrosa, mentre nel 11% delle biopsie appaiono peggioramenti nello sviluppo di patologia dell'osso adinamico. Nel gruppo del placebo il 3% delle biopsie mostra miglioramenti e il 13% peggioramenti (nel 6% dei casi sviluppo della patologia dell'osso adinamico, negli altri peggioramento dell'osteite fibrosa). Si osserva 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 mostra cambiamenti significativi in nessuno dei due gruppi.

End point biochimici

Il paracalcitolo in capsule mostra, in tre studi clinici di fase 3, randomizzati e controllati con placebo⁷, di ridurre, in 220 pazienti con malattia renale cronica in stadio 3 e 4 con iperparatiroidismo secondario, i livelli di iPTH e dell'ALP specifica dell'osso (b-ALP; $p < 0,001$), con una lieve tendenza a valori di calcio più alti e con un impatto minimo sul bilancio del fosforo e sulla funzionalità renale.

Nello studio di Coburn et al⁸, il dossercalciferolo comparato al placebo evidenzia, sempre in pazienti agli stadi 3-5, un trend di aumento dei livelli di calcio, un aumen-

to significativo del prodotto calcio-fosforo e una riduzione significativa dell'ALP ($p < 0,001$) e del PTH.

Nello studio di Nordal e Dahl⁵, che valuta l'efficacia del calcitriolo rispetto al placebo in 30 pazienti con MRC in stadio 3-5, il PTH diminuisce significativamente nei soggetti trattati con calcitriolo rispetto al baseline e al gruppo del placebo.

Nello studio di Hamdy et al⁶, condotto su pazienti con MRC stadio 3-5, nel corso di 2 anni di trattamento, il PTH non aumenta nei pazienti trattati con alfacalcidolo, mentre cresce del 126% nei pazienti trattati con placebo (alfacalcidolo-placebo, $p < 0,001$). I livelli di calcio diminuiscono significativamente, invece, nel gruppo del trattamento attivo e il prodotto calcio-fosforo mostra un trend di aumento. Anche i livelli di ALP subiscono una riduzione significativa.

Eventi avversi

Nello studio di Coyne et al⁷, si sono verificati 2 casi (2%) di ipercalcemia ($> 2,62$ mmol/l) nei pazienti trattati con paricalcitol, rispetto allo 0% in quelli trattati con placebo ($p = 0,237$), mentre l'incidenza di iperfosfatemia è simile nei due gruppi. Il prodotto calcio-fosforo risulta superiore a $4,44$ nmol²/l² per due volte consecutive nel 12% dei pazienti del gruppo del trattamento attivo e nel 6% di quelli del gruppo del placebo ($p = 0,161$).

Nello studio di Coburn et al⁸ non si riscontrano differenze significative nella percentuale di casi di ipercalcemia ($> 2,67$ mmol/l, 4%), né di quelli di iperfosfatemia nei due gruppi di trattamento (dossercalciferolo e placebo). Tra i pazienti trattati con dossercalciferolo si osserva una percentuale del 8,5% di pazienti con valori di fosforo sierico > 5 mg/dl e del 2,6% con valori > 6 mg/dl, rispetto al 6,5% e allo 0,5% riscontrati nel gruppo del placebo; le differenze non sono però statisticamente significative. Comunque, dopo 24 settimane di trattamento i livelli di fosforo e quelli del prodotto calcio-fosforo sono più elevati nel gruppo del trattamento attivo, mentre quelli di calcio non presentano 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 al⁶ episodi di ipercalcemia ($> 10,5$ mg/dl) sono occorsi nel 14% dei pazienti trattati con alfacalcidolo e nel 3% di quelli trattati con placebo ($p < 0,005$).

Durante il trattamento con calcitriolo, nello studio di Nordal e Dahl⁵, 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, del calcitriolo o degli 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 dializzati⁹⁻¹².

In un ulteriore studio osservazionale, condotto da Teng et al¹³ su un'ampia coorte di oltre 60.000 pazienti, viene valutato il trattamento di un derivato della vitamina D, il paracalcitolo, rispetto a quello con calcitriolo e il primo mostra maggiore efficacia in termini di sopravvivenza ($p < 0,0001$). In questo studio viene inoltre valutata la mortalità in un sottogruppo di pazienti che passa dal trattamento con paracalcitolo al trattamento con calcitriolo e viceversa. La sopravvivenza a 2 anni nei pazienti passati da calcitriolo a paracalcitolo è del 73%, mentre quella nei pazienti passati da paracalcitolo a calcitriolo è del 64% ($p = 0,04$), risultati statisticamente significativi. In un altro studio osservazionale di Dobrez et al¹⁴, il paracalcitolo riduce la frequenza e la durata delle ospedalizzazioni, ma questi risultati, come quelli sulla mortalità, devono essere confermati con un trial clinico controllato.

Peraltro queste conclusioni non sono confermate da uno studio sul dossercalciferolo¹², né dalla più recente analisi DOPPS¹⁵.

È 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 valutate in un RCT di Baker et al¹⁶, in cui si esamina il calcitriolo *vs* il placebo. Nelle radiografie di mani, torace, bacino e piedi dei pazienti dei due gruppi non si osservano differenze nello sviluppo di CAC o di calcificazioni vascolari di mani, piedi o bacino. Comunque le calcificazioni vascolari sono valutate solo nei pazienti (di cui non è esplicitato il numero) che non presentano patologie ossee nelle radiografie. Inoltre, l'idrogeno di alluminio viene utilizzato come fosfato di controllo, i livelli di calcio dialisato sono 1,65 mmol/l e i casi di ipercalcemia sono frequenti tra i pazienti.

Non esistono quindi prove sufficienti per formulare delle conclusioni.

Istologia dell'osso

Dagli studi che valutano le biopsie ossee di pazienti con MRC in 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 al¹⁶, in cui viene valutata l'efficacia del calcitriolo *vs* il placebo, sono eseguite 54 biopsie al baseline e 20 dopo 12-57 mesi di follow-up. I ricercatori suddividono le biopsie in diverse categorie: normale, osteomalacia, osteite fibrosa e osteodistrofia mista. Non viene effettuato il test delle tetracicline, per cui pazienti

classificati normali possono soffrire di patologia dell'osso adinamico. La maggior parte dei pazienti è positiva al test della colorazione specifica per l'alluminio. Al termine del follow-up non emergono miglioramenti del ricambio osseo in nessuna delle biopsie. Si osserva 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 invece osservato nel gruppo del placebo. La mineralizzazione subisce 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. È 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 in capsule mostra, in tre studi clinici di fase 3, randomizzati e controllati con placebo⁷, di essere ben tollerato e di ridurre efficacemente, in 220 pazienti con malattia renale cronica in stadio 3 e 4 con iperparatiroidismo secondario, i livelli di iPTH (p <0,001), con impatto minimo sui livelli di calcio, sul bilancio del fosforo e sulla funzionalità renale. In questo studio il paracalcitolo determina 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 al¹⁶, ma il calcio aumenta.

Nello studio di Hayashi et al¹⁷, 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 al¹⁸, pazienti con MRC in stadio 5D sono randomizzati e assegnati a due diversi trattamenti: calcitriolo e paricalcitol. Vengono somministrate dosi di calcitriolo-paricalcitol di 1:4, invertite ogni 4 settimane, per ottenere migliori risultati nella soppressione del PTH. I livelli di PTH sono diminuiscono significativamente in entrambi i bracci e al termine dello studio in circa il 60% dei pazienti la riduzione è ≥50%. Casi di ipercalcemia isolata e/o di valori isolati del prodotto calcio-fosforo >75 occorrono nel 68% dei pazienti trattati con calcitriolo e nel 64% di quelli trattati con paricalcitol (NS). Il paracalcitolo riduce gli episodi sostenuti di ipercalce-

mia e/ o di alto prodotto calcio-fosforo. Infatti, gli stessi episodi si verificano in serie di 2 o 4 misure successive rispettivamente nel 38% (2 misure successive) e nel 18% (4 misure successive) dei pazienti trattati con paricalcitol e rispettivamente nel 50% ($p=0,034$) e nel 33% ($p=0,008$) dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di iperfosfatemia risulta simile nei due gruppi. Un'analisi secondaria di questo studio, inoltre, mostra nei pazienti trattati con paricalcitol una riduzione più rapida di PTH, minore incidenza di ipercalcemia e minore aumento del prodotto calcio-fosforo.

Lo studio sperimentale di Slatopolsky et al¹⁹ sui più recenti analoghi della vitamina D (22-ossacalcitriolo, dossecalciferolo, paricalcitol e falecalcitriolo) mostra una simile efficacia dose-equivalente nella soppressione del PTH e minore attività calcemica e fosfatemica.

Nello studio di Baker et al¹⁶ i valori medi di ALP risultano più bassi nei pazienti trattati con calcitriolo rispetto a quelli trattati con placebo, mentre nello studio di Hayashi et al¹⁷ non si osservano differenze nei valori di b-ALP nei due gruppi (calcitriolo e massacalcitolo).

Conclusioni simili sono riportate in una metanalisi di Palmer et al²⁰, in cui sono valutate le risposte ai composti della vitamina D in pazienti con MRC. In questa revisione non emergono differenze nei livelli di APL totale tra la somministrazione endovena e la terapia orale di vitamina D, né tra la terapia intermittente e quella giornaliera.

Eventi avversi

Nello studio di Baker et al¹⁶, il 16% dei pazienti trattati con calcitriolo e il 5% di quelli 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 al¹⁷, sono stati riscontrati valori di calcio >11,5 mg/dl nel 5% dei pazienti del gruppo trattato con massacalcitolo e nel 2% di quelli del gruppo del calcitriolo, mentre livelli di fosforo >6,1 mg/dl sono stati registrati rispettivamente nel 68% e nel 64%. Non si sono verificate interruzioni dei trattamenti a causa di eventi avversi.

Nello studio di Sprague et al¹⁸, valori di calcio >11,5 mg/dl e/o del prodotto calcio-fosforo >6,05 mmol²/l² sono stati osservati nel 68% del gruppo del paricalcitol e nel 64% di quello del calcitriolo.

Raccomandazioni

- ▶ Nei pazienti con MRC in 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.
- ▶ È ragionevole correggere tali anomalie con uno o tutti questi provvedimenti: ridur-

re l'apporto alimentare di fosforo, somministrare chelanti del fosforo, supplementi di calcio e/o vitamina D.

- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 in stadio 5D, si suggerisce di mantenere i livelli di iPTH in un intervallo tra circa 2 e 9 volte il limite superiore della normalità.*
- ▶ Si suggerisce l'inizio o la variazione sollecita della terapia in caso di marcate variazioni (sia aumento sia in diminuzione) dei livelli di PTH, per evitare il peggioramento dei livelli di PTH al di fuori dell'intervallo consigliato.
- ▶ Nei pazienti con MRC in 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.
 - È ragionevole che la scelta del farmaco iniziale per ridurre i livelli di PTH sia basata sui livelli di calcemia e fosforemia e sugli altri aspetti del CKD-MBD.
 - È 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 con gli analoghi della vitamina D nei pazienti con ipercalcemia.
 - Si raccomanda di ridurre o sospendere la terapia con calcitriolo o con 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 con 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 severo resistente alla terapia medica/farmacologica si suggerisce la paratiroidectomia.

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

Bibliografia

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
2. Kooienga L, Fried L et al. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:408-16.
3. Zisman AL, Hristova M 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.
4. Kovesdy CP, Lu JL et al. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59(1):58-66.
 5. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol vs. placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:929-36.
 6. Hamdy NA, Kanis JA et al. Effect of alfacalcidolo on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310:358-63.
 7. Coyne D, Acharya M et al. Paracalcitol capsule for treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;43:877-90.
 8. Coburn JW, Maung HM 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;43:877-90.
 9. Wolf M, Shah A et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
 10. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
 11. Teng M, Wolf M et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
 12. Tentori F, Hunt WC et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858-65.
 13. Teng M, Wolf M et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
 14. Dobrez DG, Angelo Mathes et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 1174-81.
 15. Tentori F, Albert JM 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;24:963-72.
 16. Baker LR, Muir JW et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26:185-91.
 17. Hayashi M, Tsuchiya 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;19:2067-73.
 18. Sprague SM, Llach F et al. Paricalcitol vs. calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.
 19. Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85): S83-7.
 20. Palmer SC, McGregor DO et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840-53.

• **Quesito 26** • Quali chelanti del fosforo, se necessario, dovrebbero essere somministrati ai soggetti affetti da MRC?

Questo quesito non è presente nella linea guida del NICE¹, ma è stato aggiunto su richiesta di tutto il gruppo di lavoro, in occasione della prima riunione plenaria.

Ricerca di letteratura

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	revisioni sistematiche, RCT, studi osservazionali
Studi reperiti	705
Studi selezionati	74
Studi estratti	24

Sintesi delle prove

Revisioni sistematiche

Sevelamer vs altri chelanti del fosforo vs placebo

La revisione sistematica di Tonelli et al² include RCT pubblicati fino a 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 (n =2.991) valutano l'efficacia e 31 (n =4.085) la sicurezza. La durata del follow-up varia da 4 settimane a 45 mesi.

Il trattamento con sevelamer-HCl mostra 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; IC 95%: 13-29) e di calcificazioni cardiovascolari rispetto ai sali di calcio, ma comporta un peggioramento dell'acidosi metabolica. Non ci sono prove che riduca la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiovascolare, il rischio di ospedalizzazione, la frequenza di malattia ossea sintomatica o che migliori la qualità di vita. Non ci sono quindi prove di miglioramento di outcome clinici rilevanti che giustifichino l'uso estensivo di sevelamer, in considerazione anche del costo elevato, in pazienti dializzati.

Lo studio è sponsorizzato da un ente nazionale.

Sevelamer vs sali di calcio

La revisione sistematica di Jamal et al³ include 8 RCT (n =2.873) 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 pazienti trattati con sevelamer-HCl, una maggiore riduzione sia della mortalità per tutte le cause (32%; RR: 0,68; IC 95%: 0,41-1,11), sia della mortalità cardiovascolare (RR: 0,85, IC 95%: 0,35-2,03), ma nessuna differenza statisticamente significativa. Nella valutazione delle calcificazioni coronariche emerge una differenza nello *score* di calcio dal baseline al termine del follow-up di -76,35 (IC 95%: da -158,25 a -5,55) per i pazienti randomizzati al trattamento con sevelamer-HCl rispetto a quelli randomizzati al trattamento con sali di calcio.

Lo studio è sponsorizzato da un'industria farmaceutica.

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

Nella revisione di Navaneethan et al⁴ sono inclusi 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 6.406 pazienti adulti affetti da malattia renale cronica (in stadio 3-5). Nessun chelante del fosforo migliora la sopravvivenza dei pazienti con MRC (10 trial, n =3.079; RR: 0,73; IC 95%: 0,46-1,16). Solo nel DCOR study si registra una mortalità inferiore nel sottogruppo di età >65 anni.

Sia il calcio sia il sevelamer si mostrano efficaci nel ridurre la fosforemia in confronto al placebo, ma rispetto ai sali di calcio si osserva una superiorità terapeutica significativa

del sevelamer (2 trial, n =90; differenza media pesata, *Weighted mean difference*, WMD: -1,41 mg/dl; IC 95%: da -2,52 a -0,29).

Si osserva una minore incidenza di ipercalcemia con sevelamer-HCl *vs* sali di calcio (RR: 0,47, IC 95%: 0,36-0,62) e con lantanio *vs* CaCO₃ (RR: 0,08, IC 95%: 0,02-0,32); i livelli di calcemia a fine trattamento risultano significativamente inferiori nei pazienti trattati con sevelamer (WMD: -0,35 mg/dl) e con lantanio (WMD: -0,45 mg/dl).

Emerge inoltre 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 95%: da -29,15 a -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 si riscontra un 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 condotto da Braun et al⁵, dopo 2 settimane di washout dai chelanti del fosforo, 114 pazienti dializzati vengono randomizzati e assegnati a due gruppi di trattamento (59 al calcio carbonato, 55 al 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 la valutazione 108 soggetti vengono sottoposti a Electron Beam Tomography (EBT).

Dopo 52 settimane di trattamento, nei pazienti trattati con sevelamer si riscontra una riduzione della fosfatemia (-0,58±0,68 mmol/l) simile a quella dei pazienti trattati con calcio carbonato (-0,52±0,50 mmol/l; p =0,62).

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

Nei pazienti trattati con calcio carbonato emerge 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, inoltre, richiedono dosaggi più elevati e sono più soggetti a episodi di dispepsia rispetto ai trattati con calcio carbonato.

Calcio acetato *vs* sevelamer

Lo studio di Ferramosca et al⁶ è un RCT in aperto, condotto su 108 pazienti dializzati da almeno 6 mesi. I soggetti sono randomizzati in due gruppi di trattamento (54 al calcio acetato e 54 al sevelamer), per il controllo dell'iperfosfatemia e per valutare la

progressione della calcificazione coronarica e confrontare gli effetti sul controllo del profilo lipidico, sull'omocisteina e sui marker dell'infiammazione. Dopo un anno, la calcificazione coronarica progredisce significativamente nei soggetti trattati con calcio acetato ($p < 0,001$), mentre rimane sostanzialmente invariata nei soggetti trattati con sevelamer (risultato non significativo).

Il trattamento con sevelamer riduce 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 ($p < 0,002$) e aumenta quelli di colesterolo HDL ($p = 0,036$), a differenza del trattamento con calcio acetato che non produce variazioni nei livelli di concentrazione di lipoproteina sierica, nonostante in questo gruppo i soggetti facciano maggiormente ricorso all'uso di statine (46% *vs* 22%; $p < 0,05$).

Si osserva 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 sevelamer-HCl

Il trial randomizzato di de Francisco et al⁷ è 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) e sevelamer-HCl.

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

Non emergono differenze significative relative ai valori di calcio ionizzato, né agli effetti collaterali.

Nei pazienti trattati con calcio acetato/magnesio carbonato si riscontra un aumento significativo di calcemia, che però non si associa a un più alto rischio di ipercalcemia, così come l'aumento significativo di magnesemia risulta 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) con quella dei sali di calcio su pazienti dializzati è quello di St Peter et al⁸, in cui viene eseguita un'analisi secondaria di tipo intention-to-treat dello studio DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited), un trial prospettico multicentrico open-label, per valutare le differenze nella mortalità per tutte le cause, nella mortalità per cause cardiovascolari, nella morbilità causa-specifica e nell'ospedalizzazione associate ai due trattamenti. Nei due gruppi non emergono differenze significative nella 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 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, condotto da Chertow et al⁹, 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 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 sia in assenza di terapie supplementari, produce significative riduzioni della fosforemia (range: da -2,1 a -2,9 mg/dl) e del prodotto calcio-fosforo (CaxP; range: da -16,3 a -23,4 mg²/dl²) nei diabetici e indipendentemente dal grado di iperparatiroidismo. L'efficacia chelante, tuttavia, è meno evidente nel sottogruppo in terapia con vitamina D. Le concentrazioni di calcio sierico aumentano in tutti i gruppi, tranne in quello trattato solo con sevelamer-HCl. Si osserva inoltre una riduzione del PTH (ormone paratiroideo) solo nel sottogruppo di pazienti trattati con vitamina D.

Lo studio è sostenuto dalla casa farmaceutica produttrice del sevelamer.

Sevelamer carbonato vs sevelamer-HCl

L'efficacia chelante del fosforo del sevelamer carbonato in mono somministrazione giornaliera *vs* il sevelamer-HCl somministrato in 3 dosi giornaliere è studiata da Fishbane et al¹⁰ in un trial randomizzato open-label condotto su 217 pazienti in emodialisi.

Dopo un follow-up di 24 settimane, entrambi i trattamenti riducono in modo significativo la fosforemia (per il sevelamer carbonato in mono somministrazione giornaliera: da -2,0 a 1,8 mg/dl; $p < 0,001$; sevelamer-HCl somministrato in 3 dosi al giorno: da -2,9 a 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 riducono significativamente anche il prodotto calcio-fosforo e il colesterolo LDL, ma in entrambi i casi la riduzione ottenuta con il sevelamer-HCl è statisticamente superiore (prodotto calcio-fosforo sierico: 0,01; colesterolo LDL $> 0,001$). Tra i pazienti trattati con sevelamer carbonato si riscontra una maggiore percentuale di drop-out a causa di eventi avversi.

Lantanio carbonato vs placebo

Nel trial randomizzato in doppio cieco e in fase 2 di Sprague et al¹¹ si valuta l'efficacia chelante del fosforo, la sicurezza e la tollerabilità del lantanio carbonato in pazienti allo stadio 3 e 4 della malattia renale cronica. I soggetti sono randomizzati e allocati al trattamento o al placebo.

Dopo 8 settimane di trattamento, nel gruppo assegnato al lantanio carbonato si osservano 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, inoltre, mostra un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello del placebo.

Lantanio carbonato (750, 1500, 2.250 e 3.000 mg/giorno) vs placebo

Shigematsu et al¹², in un RCT in doppio cieco, multicentrico e a gruppi paralleli, valutano l'efficacia e la sicurezza del lantanio carbonato su pazienti dializzati, per combattere l'iperfosfatemia. Sono arruolati 256 soggetti dializzati, sottoposti a 3 settimane di washout dai chelanti del fosforo. I 142 pazienti che, dopo il periodo di washout, hanno livelli di fosfatemia pre-dialitica compresi tra 5,6 mg/dl e 10,0 mg/dl sono randomizzati in 5 gruppi: il primo gruppo (n =30) è trattato con 750 mg/giorno di carbonato di lantanio, il secondo (n =28) con 1.500 mg/giorno, il terzo (n =31) con 2.250 mg/giorno, il quarto (n =22) con 3.000 mg/giorno e l'ultimo (n=31) con placebo.

Già dalla prima settimana di trattamento, in tutti i gruppi trattati con differenti dosi di carbonato di lantanio si rileva una riduzione dei livelli di fosfatemia. Dopo 6 settimane di trattamento le riduzioni osservate sono le seguenti: da -1,35 a 0,27 mg/dl nel primo gruppo, da -2,55 a 0,28 mg/dl nel secondo, da -3,03 a 0,26 mg/dl nel terzo, da -3,12 a 0,32 mg/dl nel quarto. Non si riscontrano differenze tangibili nei livelli di calcio e iPTH.

In merito alla sicurezza, si osserva un'incidenza di reazioni avverse dose-dipendente del 71-90% con lantanio e del 70% con placebo. Gli eventi avversi più diffusi sono i disturbi gastrointestinali.

Lo studio è finanziato da Bayer Yakuhin.

Lantanio carbonato vs terapia precedente (altri chelanti del fosforo)

Anche nello studio di Wilson et al¹³ vengono valutate efficacia e sicurezza, stimate in termini di sopravvivenza, del lantanio carbonato. I pazienti randomizzati sono assegnati al trattamento con lantanio carbonato o con lo stesso chelante del fosforo che assumevano prima della randomizzazione. Viene condotta un'analisi *post-hoc* sui dati di un RCT in aperto, a gruppi paralleli, pubblicato alcuni anni prima da Finn¹⁴. Nello studio primario erano stati randomizzati 1.354 pazienti in dialisi per 3 volte a settimana da almeno 2 mesi, che erano stati assegnati ai due diversi trattamenti.

Al termine del follow-up di 40 mesi non emergono differenze significative nella mortalità tra i due bracci: si calcola una percentuale del 19,9% (135/680) di decessi tra i soggetti trattati con lantanio carbonato *vs* il 23,3% (157/674) tra quelli in terapia standard (log-rank p =0,18). Con il modello di Cox risultano predittori di mortalità l'età avanzata (HR: 1,041; IC 95%: 1,031-1,050), il diabete (HR: 1,603; IC 95%: 1,272-2,021) e l'uso di vitamina D (HR: 0,597; IC 95%: 0,460-0,774). In un sottogruppo di pazienti >65 anni (n =336) si registra una percentuale di decessi del 27% (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 + 4 settimane) è condotto da Sprague et al¹⁵ su 182 pazienti in emodialisi, per confrontare l'efficacia del lantanio carbonato *vs* il sevelamer-HCl.

Dall'analisi primaria emerge una maggiore efficacia del lantanio rispetto al sevelamer nella riduzione della fosforemia (per il lantanio carbonato: da -1,7 a 0,1; per il sevelamer-

HCl: da -1,4 a 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 mostrano un profilo di sicurezza e di tollerabilità simile, ma si osserva una maggiore prevalenza di disturbi gastrointestinali nel gruppo trattato con sevelamer-HCl.

Lo studio è sponsorizzato dalla casa farmaceutica produttrice del lantanio carbonato.

Studi osservazionali

Chelanti del fosforo

Uno studio di coorte prospettico è condotto da Isakova et al¹⁶ su pazienti emodializzati incidenti per testare l'ipotesi che la terapia con chelanti del fosforo *vs* nessuna terapia chelante sia associata al miglioramento della sopravvivenza. Da 10.044 pazienti dello studio ArMORR, che iniziano l'emodialisi presso i centri Fresenius del Nord America tra il 2004 e il 2005, vengono selezionati, entro i primi 3 mesi di dialisi, 3.555 pazienti trattati con chelanti del fosforo e 5.055 pazienti non trattati, per osservare le differenze nella mortalità per tutte le cause, per malattie cardiovascolari e non cardiovascolari.

A un anno dall'inizio del trattamento emodialitico, il tasso di mortalità nei trattati è statisticamente inferiore a quello nei non trattati (235 *vs* 136 morti/1.000 pazienti-anno a rischio; RR: 0,58; IC 95%: 0,52-0,66; $p < 0,0001$). La terapia chelante risulta indipendentemente associata a una migliore sopravvivenza del 18-30% (HR aggiustato: 0,70; IC 95%: 0,62-0,79; $p < 0,0001$), stimata con un modello di analisi multivariata. Il vantaggio risulta superiore per la mortalità cardiovascolare *vs* la mortalità per altre cause (HR aggiustato: 0,67; IC 95%: 0,57-0,97; $p < 0,0001$ *vs* 0,73; IC 95%: 0,6-0,89; $p=0,002$). I chelanti del fosforo sono associati a migliore sopravvivenza in ogni quartile di fosforemia, come riportato nella tabella 1.

Tabella 1

Ps (mg/dl)	HR	IC 95%	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 a un significativo vantaggio di sopravvivenza a un anno dall'inizio del trattamento emodialitico.

Sevelamer carbonato

Lo studio di coorte di Ketteler et al¹⁷ ha una numerosità campionaria piuttosto limitata e un follow-up breve. A 46 pazienti allo stadio 4 e 5 della malattia renale cronica con fosforemia $>5,5$ mg/dl e PTH >800 pg/mmol viene somministrato sevelamer

carbonato (dose iniziale: 4,8 g/giorno; aumenti di 2,4 g/giorno ogni 2 settimane fino a un massimo di 12 g/giorno) 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, condotto da Borzecki¹⁸ viene eseguita un'analisi di sopravvivenza in una coorte di pazienti con malattia renale all'ultimo stadio, da poco dializzati. I soggetti sono divisi in 3 gruppi di trattamento: sevelamer ($n = 608$), calcio carbonato ($n = 769$) o entrambi ($n = 388$).

Al termine di un follow-up di durata media di 452 giorni (± 244) viene registrata una percentuale di decessi del 24% tra i soggetti trattati con sevelamer e del 30% tra quelli trattati con calcio carbonato. Dall'analisi dei dati risulta 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).

Lo studio è finanziato dalla ditta produttrice del sevelamer.

Sevelamer vs chelanti a base di calcio

Sono stati reperiti due studi di Shantouf^{9,20} in cui si analizzano 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 2008¹⁹ vengono valutati i differenti effetti del sevelamer e dei chelanti del fosforo a base di calcio sul profilo lipidico, sui marker infiammatori (PCR, TNF-alfa, IL-6) e sul ricambio minerale. Su 787 soggetti, 697 sono in trattamento con sevelamer, chelanti a base di calcio o entrambi.

Dal confronto tra i pazienti trattati con sevelamer ($n = 283$) e quelli trattati con chelanti a base di calcio ($n = 266$) emergono differenze significative in termini di età, livelli medi di calcio, fosforo, PTH, PCR, colesterolo totale e HDL. Dopo un'analisi multivariata (aggiustamento per età, sesso, diabete mellito, anzianità, BMI, uso di statine e altri fattori di confondimento noti), il gruppo trattato con sevelamer ha 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; IC 95%: 1,19-1,47) rispetto al gruppo trattato con chelanti a base di calcio. Non si riscontrano invece differenze relative ai marker (IL-6, TNF-alfa, omocisteina). Lo studio è finanziato dalla ditta produttrice del sevelamer.

Nello studio del 2010²⁰ si esegue un'analisi cross-sectional su 163 pazienti emodializzati e sottoposti a Electron Beam Computerized Tomography (EBCT), per valutare i differenti effetti del sevelamer e dei 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 rispetto a quello trattato con chelanti a base di calcio (58% vs 35%; $p = 0,01$) e il calcio sierico e il prodotto calcio-fosforo (CaxP) fossero inferiori nei pazienti trattati con chelanti a base di calcio, al termine del follow-up emer-

gono livelli di calcificazione coronarica significativamente più bassi nei soggetti 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 pari a 4,35 (IC 95%: 1,5-9,9; $p = 0,008$) per i chelanti a base di calcio rispetto al sevelamer.

Lo studio è finanziato dalla ditta produttrice del sevelamer.

Lantanio carbonato

Lo studio di coorte di Hutchinson et al²¹, che ha l'obiettivo di valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità del lantanio carbonato, è un'estensione di un trial comparativo (lantanio carbonato vs CaCO_3 -calcio carbonato) della durata di 6 mesi. I 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 del lantanio carbonato) continuano la terapia e 181 (gruppo switch), precedentemente trattati con CaCO_3 , passano al trattamento con lantanio carbonato; 161 pazienti entrano nella fase successiva e continuano il trattamento per altri 2 anni, ma in questo periodo si verificano 78 abbandoni. I 46 pazienti che completano lo studio sono stati trattati con lantanio carbonato complessivamente per 152 settimane (inclusi i 6 mesi del trial).

Alla fine della prima fase di 6 mesi di trattamento, si ottengono buoni risultati nel controllo della fosforemia ($< 5,6$ mg/dl) nel 63,3% dei pazienti del gruppo del lantanio carbonato e nel 58,4% di quelli trattati con CaCO_3 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 di natura gastrointestinale di gravità da lieve a moderata e interessano il 5% dei pazienti. Eventi avversi legati al farmaco sono osservati nel 17,1% del gruppo del lantanio carbonato e nel 31,4% del gruppo switch. L'incidenza di mortalità (3,6 nel gruppo del lantanio carbonato 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 raggiunge livelli di fosforemia $< 5,6$ mg/dl. Non si registrano episodi di ipercalcemia nel 63% dei pazienti e il PTH resta invariato nel 43% dei soggetti, aumenta nel 33% e si riduce nel 24%. In questa fase sono 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 determina la sospensione del trattamento. Un solo caso di morte è considerato attribuibile al trattamento. Si registrano, 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 tollerato nel lungo periodo.

Lo studio è finanziato dalla casa farmaceutica produttrice del lantanio carbonato e si segnala un possibile conflitto di interesse del primo autore.

Valutazione economica

È stata condotta un'ulteriore ricerca bibliografica per reperire studi atti a fornire una valutazione economica della terapia chelante del fosforo.

Lo studio di St Peter et al²² 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 trial DCOR, 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 condotta sul 93% dei partecipanti al trial DCOR, tutti emodializzati e iscritti al Medicare Service (n =1.895; n =961 nel gruppo sevelamer e n =934 nel gruppo sali di calcio). Per questi pazienti viene definito un consumo medio di farmaci chelanti del fosforo (sevelamer-HCl, calcio carbonato e calcio acetato), e se ne stima il costo; le spese per tali farmaci (poiché non coperte dal contratto assicurativo), sono sommate alle spese mediche rimborsate dall'ente assicurativo.

In conclusione, la spesa sanitaria complessiva risulta 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 del sevelamer.

L'obiettivo della revisione sistematica di Manns et al²³ è di sottolineare, mediante l'esempio dell'utilizzo del sevelamer, l'importanza di un'informazione adeguata che impedisca l'attribuzione inutile al Servizio sanitario nazionale di oneri economici per farmaci molto costosi. Sulla base delle linee guida K/DOQI c'è indicazione a somministrare il sevelamer-HCl nel 51% di una coorte di pazienti dializzati canadesi e nel 64% di una coorte di pazienti dializzati statunitensi. Estrapolando i risultati e applicandoli all'intera popolazione di dializzati dei rispettivi paesi si conclude che, pur mancando prove di efficacia per quanto riguarda la riduzione della mortalità e dell'ospedalizzazione e il miglioramento della qualità di vita, l'uso del sevelamer secondo le linee guida K/DOQI comporta un aumento significativo della spesa sanitaria (26 milioni di dollari/anno per il Canada e 781 milioni di dollari/anno per gli Stati Uniti) di cui si dovrebbe tenere conto. Pertanto, nelle future linee guida nefrologiche sarà necessario tener conto, oltre che dei dati clinici, dei potenziali costi e risorse da impegnare.

Lo studio di Taylor et al²⁴ consiste in un'analisi economica conservativa (sponsorizzata da una casa farmaceutica), basata su dati pubblicati di mortalità e 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 maggiore spesa derivante dall'uso di sevelamer è compensata dai benefici clinici in termini di riduzione di mortalità e di ospedalizzazione (QALY gain: 0,24; incremental cost-effectiveness per life year gained: 15.508 sterline; incremental cost-effectiveness per QALY: 27.120 sterline; In Inghilterra il valore soglia per considerare un intervento terapeutico favorevole in termini di rapporto costo-efficacia è <30.000 sterline per QALY).

In un altro studio di White et al²⁵ gli autori osservano che, a dicembre 2003, 416 pazienti emodializzati da almeno 3 mesi risultavano in carico a un centro canadese e l'84% di essi era in terapia con CaCO₃. Di questi soggetti, 222 (53%), 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 annuale per il trattamento con sevelamer di questa coorte è di 500.605 dollari. Il costo annuale per raggiungere i target 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 a un altro renderebbe ingiustificato l'uso del sevelamer come terapia di prima scelta.

Una revisione di Komaba et al²⁶ raccoglie le più recenti valutazioni economico-sanitarie del trattamento della CKD-MBD nei 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, in cui 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 (Ps >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 pazienti trattati con sevelamer (confermata da singoli RCT), senza dimostrazione di ridotta mortalità cardiovascolare e totale, o di ospedalizzazione (solo in uno studio⁸ si evidenzia una riduzione del 10% dell'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 pazienti trattati con sevelamer rispetto a quelli 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 a 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 a 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 dalle case farmaceutiche produttrici dei chelanti del fosforo.

Raccomandazioni

- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 in stadio 5, si suggerisce di mantenere i livelli di fosforemia nell'intervallo di normalità. Nei pazienti con MRC in stadio 5D, si suggerisce di ridurre i livelli elevati di fosforo nell'intervallo di normalità.
- ▶ Nei pazienti con MRC in stadio 5D, si suggerisce di mantenere i livelli di calcemia nell'intervallo di normalità.
- ▶ Nei pazienti con MRC in stadio 3-5D, si suggerisce di aumentare la rimozione di fosfati con la dialisi nel trattamento dell'iperfosforemia persistente.
- ▶ Nei pazienti con MRC in stadio 5D, si suggerisce di utilizzare concentrazioni di calcio nel dialisato tra 1,25 e 1,50 mmol/l (2,5-3,0 mEq/l).
- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 dei possibili effetti collaterali.
- ▶ Nei pazienti con MRC in 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 in 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 in 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 in stadio 5D, di evitare la contaminazione del dialisato con alluminio, per prevenire l'intossicazione da alluminio.

Bibliografia

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
- Tonelli M, Wiebe N et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2856-66.
- Jamal SA, Fitchett D et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3168-74.
- Navaneethan SD, Palmer SC et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54(4):619-37.
- Braun J, Asmus HG et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2004;62(2):104-15.
- Ferramosca E, Burke S et al. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J* 2005;149(5):820-5.
- de Francisco AL, Leidig M 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* 2010;25(11):3707-17.
- St Peter WL, Liu J 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* 2008;51(3):445-54.
- Chertow GM, Dillon MA et al. Sevelamer with and without calcium and vitamin D: observations from a long-term open-label clinical trial. *J Ren Nutr* 2000;10(3):125-32.
- Fishbane S, Delmez J 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* 2010;55(2):307-15.
- Sprague SM, Abboud H et al. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):178-85.
- Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2008;12(1):55-61.
- Wilson R, Zhang P et al. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin* 2009;25(12):3021-8.
- Finn WF; SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65(3):191-202.
- Sprague SM, Ross EA et al. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol* 2009;72(4):252-8.
- Isakova T, Gutiérrez OM et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):388-96.
- Ketteler M, Rix 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* 2008;3(4):1125-30.
- Borzecki AM, Lee A et al. Survival in end stage renal disease: calcium carbonate vs. sevelamer. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(6):617-24.
- Shantouf R, Budoff MJ et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on lipid and inflammatory markers in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28(2):275-9.
- Shantouf R, Ahmadi N et al. Impact of phosphate binder type on coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2010;74(1):12-8.
- Hutchison AJ, Maes B et al. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 2006;102(2):c61-71.
- St Peter WL, Fan Q et al. Economic evaluation of sevelamer versus calcium-based phosphate binders in hemodialysis patients: a secondary analysis using centers for Medicare & Medicaid services data. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):1954-61.
- Manns B, Stevens L et al. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States. *Kidney Int* 2004;66(3):1239-47.
- Taylor MJ, Elgazzar HA et al. An economic evaluation of sevelamer in patients new to dialysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):601-8.
- White CA, Jaffey J, Magner P. Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(4):312-7.
- Komaba H, Moriwaki K et al. Towards cost-effective strategies for treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in Japan. *Ther Apher Dial* 2009;13(Suppl 1):S28-35.

• Quesito 27 • Il trattamento dell'anemia in pazienti con malattia renale cronica

Ricerca di letteratura

Per l'aggiornamento di questo quesito il comitato promotore ha ritenuto opportuno utilizzare il *position statement* dell'Anemia Working Group of European Renal Best Practice¹, di seguito sintetizzato, e il recente aggiornamento specifico del NICE².

Analisi delle prove

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), tossicità uremica, comorbilità e utilizzo di farmaci possono rappresentare ulteriori fattori scatenanti/aggravanti la condizione di anemia.

Nell'ultima decade, gli sforzi per inquadrare il problema dell'anemia del nefropatico cronico, i criteri di diagnosi e 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 gruppo di lavoro del EBPG (European Best Practice Group) nel 2004 sono state oggetto di rivalutazione e aggiornamento da parte del NFK-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative) nel 2006-2007.

Successivamente alla pubblicazione dello studio TREAT (Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp® – darbepoetin alpha – Therapy)³, 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 comorbilità tra malattia renale cronica e cancro.

L'analisi dello studio TREAT³ 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 gruppo di controllo, ma anche una riduzione degli interventi di rivascularizzazione cardiaca del 29%. Il gruppo di lavoro ha rilevato che la dose media di ESA (darbepoietina) 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. Questa osservazione indica che il rischio può essere legato alla resistenza al trattamento piuttosto che ai livelli

emoglobinici, una considerazione che era emersa anche nell'analisi dello studio CHOIR⁴.

L'importanza della scarsa risposta ematopoietica alla darbopoietina è stata ribadita in un'ulteriore analisi dello studio TREAT⁵, ove questo fenomeno è stato associato a un più alto rischio di morte e di eventi cardiovascolari, sottolineando la potenziale pericolosità delle attuali strategie di trattamento dell'anemia nei pazienti con malattia renale cronica basate sul raggiungimento di target prefissati. Per questo 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 dipenda da cause non renali.

Inoltre il gruppo di lavoro del ERBP commenta che, nonostante il numero di decessi per cancro nel TREAT sia basso (39 nel gruppo sperimentale, 25 nel gruppo di controllo), 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 gruppo di lavoro 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 dedicata ai diabetici con pregressi incidenti cerebrovascolari, per i quali si raccomanda un target tra 10 e 12 g/dl.

Quando il processo di revisione della letteratura per questa linea guida era già stato chiuso, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense 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 la 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 di interrompere o ridurre la dose degli ESA quanto 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 8-8,5g/dl; in altri termini, a meno che non si fissi il target Hb in un range tra 8 o 8,5 g/dl e 10 g/dl. Peraltro il *panel* di esperti FDA non ha raccomandato di prescrivere l'uso della darbopoietina nei pazienti con pregressi incidenti cerebrovascolari.

Anche il NICE ha prodotto un aggiornamento delle linee guida sull'anemia² 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, il NICE raccomanda un atteggiamento proattivo 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, poiché 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), si mantiene il target di Hb a 11-12 g/dl nei non diabetici. Nello studio TREAT l'eccesso di rischio nei

pazienti che non avevano avuto tale complicazione (HR: 1,69,) era molto più basso rispetto ai pazienti con pregressi incidenti cerebrovascolari (HR: 2,91)⁶. Tuttavia, poiché il rischio cerebrovascolare pregresso non interagiva significativamente con il trattamento con darbopoietina in rapporto al rischio cerebrovascolare, e poiché lo stesso rischio pregresso non era un predittore indipendente della stessa complicazione, a differenza dalle raccomandazioni ERBP, il *panel* di questa linea guida ha ritenuto di abbassare il target a 10-12g/dl per tutti i diabetici e non solo per quelli con pregressi incidenti cerebrovascolari.

Sullo studio TREAT sono stati pubblicati due lavori di forte impatto clinico.

Lo studio di Pfeffer et al³ è un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui oltre 4.000 diabetici di tipo 2 con malattia renale cronica e anemia sono randomizzati al trattamento con darbopoietina alfa (Hb =13 g/dl) oppure con placebo (farmaco attivo se Hb <9 g/dl). La correzione completa dell'anemia con darbopoietina non si rivela superiore al placebo nei confronti dei due end point primari (morte o eventi cardiovascolari oppure morte o eventi renali). Nel gruppo di controllo (target Hb =9 g/dl) si osserva 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 necessita 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.

L'analisi di Solomon et al⁵ mostra che una scarsa risposta ematopoietica alla darbopoietina (definita in termini di incremento di Hb nel primo mese dopo la somministrazione delle prime due dosi) si associa a un più alto rischio di morte e di eventi cardiovascolari, mentre le dosi di ESA vengono 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 prefissati.

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 superare 800 ng/ml, il dosaggio del ferro va riconsiderato quando la ferritinemia è >500 ng/ml. Nei pazienti con malattia renale cronica e cancro, in considerazione dell'effetto mitogenico e pro-angiogenetico dell'EPO e 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 negli stadi 3B, 4 e 5 per identificare l'anemia ($Hb < 11,0 \text{ g/dl}$)². La frequenza dei test successivi deve essere determinata dai valori riscontrati e dalle circostanze cliniche.

Bibliografia

1. 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;25:2846-50.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Anaemia management in people with chronic kidney disease. Key priorities for implementation. NICE, London, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://publications.nice.org.uk/anaemia-management-in-people-with-chronic-kidney-disease-cg114/key-priorities-for-implementation> (visita il 15-12-2011).
3. Pfeffer MA, Burdman EA et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
4. Szczech LA, Barnhart HX et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74(6):791-8.
5. Solomon SD, Uno H et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:1146-55.
6. Winkelmayer WC. Against TREATing all patients alike: lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(1):1-2.

• **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?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

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 a interventi didattici sono stati condotti su pazienti a 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, condotto da Inaguma et al², valuta 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 stanno per iniziare la dialisi e sono stati appositamente istruiti (n =70; i pazienti hanno seguito 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 hanno ricevuto alcuna istruzione (n =106; le informazioni standard sulla dialisi sono fornite dal medico curante al paziente, se richieste). Lo studio mostra che l'inizio della terapia renale sostitutiva è stato pianificato in un numero significativamente superiore di pazienti del gruppo adeguatamente formato, rispetto ai soggetti non istruiti.

Gli stessi risultati sono ottenuti nello studio di coorte canadese di Levin et al³, in cui viene esaminato l'impatto di un programma formativo sulla scelta delle modalità di dialisi e l'inizio tempestivo della terapia, in pazienti che devono iniziare la terapia renale sostitutiva. Prima dell'inizio della dialisi 37 pazienti sono stati sottoposti a 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 hanno ricevuto l'assistenza standard.

Scelta delle modalità di dialisi

In un RCT non in cieco condotto da Manns et al⁴, si valuta 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 riceve 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, è sottoposto a un programma formativo supplementare (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 manifesta la volontà di iniziare l'auto-somministrazione della dialisi, rispetto ai soggetti che hanno ricevuto solo le istruzioni standard.

Nello studio di coorte giapponese di Inaguma et al² non emergono differenze tra i due gruppi sulla scelta dell'emodialisi, né su quella della dialisi peritoneale.

Anche nello studio di Levin et al³ non si osservano differenze tra i due gruppi sulla scelta della dialisi peritoneale.

Utilizzo del catetere per la dialisi

Nello studio di Inaguma et al², un numero significativamente inferiore di pazienti del gruppo sottoposto a programma di istruzione mirato utilizza un catetere a doppio lume per l'emodialisi, rispetto a coloro che non hanno ricevuto un'adeguata istruzione.

Nello studio di coorte retrospettivo statunitense di Lindberg et al⁵, viene valutato il momento in cui è praticato l'accesso vascolare in pazienti sottoposti al programma

formativo della Health Start Clinic (n =61; lezioni, guide e presentazioni con *slide* 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 inizia la terapia renale sostitutiva con un catetere temporaneo, rispetto a chi non è stato inserito nel programma.

Accesso vascolare permanente prima dell'inizio della dialisi

Sempre nello studio di Lindberg et al⁵ sono 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 Lindberg et al⁵ un numero significativamente superiore di soggetti assegnati al programma formativo inizia la dialisi con una fistola arterovenosa rispetto a chi non ha partecipato al programma formativo. Un numero significativamente inferiore di pazienti che ha ricevuto informazioni supplementari inizia 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 a 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 cos'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 esempio gruppi di supporto, counselling, infermieri specializzati, se disponibili).

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Inaguma D, Tatematsu M et al. Effect of an educational program on the predialysis period for patients with chronic renal failure. *Clin Exp Nephrol* 2006;10(4):274-8.
3. Levin A, Lewis M et al. Multidisciplinary predialysis programs: quantification and limitations of their impact on patient outcomes in two Canadian settings. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4):533-40.
4. Manns BJ, Taub K et al. The impact of education on chronic kidney disease patients' plans to initiate dialysis with self-care dialysis: a randomized trial. *Kidney Int* 2005;68(4):1777-83.
5. Lindberg JS, Husserl FE et al. Impact of multidisciplinary, early renal education on vascular access placement. *Nephrol News Issues* 2005;19(3):35-6.

• **Quesito 29** • Quali strumenti sono necessari nella gestione territoriale per i medici di famiglia e per gli operatori di cure primarie?

Ricerca di letteratura

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 espresse nella linea guida del NICE. Il gruppo di lavoro ha pertanto concordato di adottare le raccomandazioni della linea guida NICE¹.

Sintesi delle prove

Ricerca computerizzata di record medici

Identificazione di soggetti con MRC

Il grande studio NEOERICA (Early Renal Interventio by Computerized Assessment)² utilizza una ricerca computerizzata per estrarre dati retrospettivi di pazienti di cui sono disponibili valori di creatinina nel sangue validi, ricavati da 17 studi medici nel Regno Unito (n =38.262). L'obiettivo dello studio è verificare se le cartelle cliniche computerizzate contengano informazioni sufficienti per stimare la prevalenza della MRC, le sue comorbidità, le terapie utilizzate e il raggiungimento dei valori target di pressione arteriosa. La ricerca ha identificato 11.731 (30,7%) soggetti con eGFR <60 ml/min/1,73 m² SC. Solamente 242 di questi (2,1%) sono classificati nei record come diagnosi renali. La codificazione delle diagnosi renali migliora con il declino della funzionalità renale.

La validazione dello studio NEOERICA³ è eseguita attraverso una ricerca manuale di cartelle cliniche di un solo studio condotto nel Regno Unito. La ricerca computerizzata aveva identificato 492 soggetti con MRC in stadio 3-5 (la prevalenza aggiustata dello stadio 3-5 era del 5,1%). Solamente 36 soggetti tra quelli identificati come pazienti affetti da MRC (7,3%) 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 NEOERICA² mostra che nella maggior parte dei casi non si ottengono i valori target di pressione arteriosa. Si raggiungono valori di pressione arteriosa <130/80 mmHg solo in 63/461 (13,7%) soggetti con ipertensione ed eGFR <30 ml/min/1,73 m² SC, in 571/6.235 (9,2%) pazienti con ipertensione ed eGFR di 45-59 ml/min/1,73 m² SC e in 270/1.313 (20%) soggetti con diabete, ipertensione ed 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)^{4,5} viene 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 pubblicazioni⁴ mostra, a 9 mesi dall'inizio del programma, un aumento significativo della percentuale di pazienti con valori target di colesterolo (64,5% al baseline e 75% dopo 9 mesi; p =0,001). Aumenta anche la percentuale di pazienti con MRC in stadio 3-5, senza diabete e con PCR <100 rientrata nel target dei valori di pressione arteriosa, dopo 9 mesi dall'inizio del programma (37,1% al baseline e 53,2% dopo 9 mesi; p= 0,001).

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

Mantenimento della funzionalità renale

Nella pubblicazione di Richards et al⁴ si rileva 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 si riscontra 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 dello studio ORC UK⁵ mostra che, dopo l'inizio di un programma per la gestione della malattia, il numero dei pazienti deferiti al nefrologo aumenta di 2,7 volte rispetto al periodo precedente. A seguito però dell'istituzione di un servizio di valutazione del deferimento, il tasso di deferimento si riduce rapidamente e dopo 6 mesi i nuovi pazienti con MRC in stadio 4-5, deferiti al nefrologo, sono in media 5 (incidenza: 0,16%). Il tasso è rapportato alla capacità del servizio locale di nefrologia.

Strumenti per la predizione della progressione rapida della disfunzione renale

Nello studio case-series di Hemmelgarn et al⁶, in pazienti ≥ 66 anni (età media: 76,1 anni, $n=6.789$) viene sviluppato uno strumento clinico per l'identificazione di soggetti a rischio di progressione rapida della malattia renale (riduzione media di eGFR in 2 anni $\geq 25\%$), successivamente validato in un'altra coorte di soggetti più anziani ($n=3.395$). I trattamenti condotti a valori di creatinina di riferimento sono utilizzati per determinare le categorie di malattia, che sono poi prese in considerazione in un'analisi di regressione logistica stepwise. Gli score di rischio sono calcolati per ciascun paziente e successivamente categorizzati per classi di rischio da I a V. L'albuminuria non è inclusa nel modello e le categorie di malattia, assegnate in base al trattamento, possono classificare in modo errato e sottostimare la reale prevalenza di una determinata patologia. L'analisi multivariata mostra che l'età >75 anni, la cardiopatia, il diabete, la gotta e le terapie antiemetiche sono associate significativamente alla progressione della disfunzione renale. Sia nella prima sia nella seconda coorte i soggetti nell'indice di rischio della classe V hanno un rischio di progressione della malattia renale 3 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 a 10 anni, in soggetti con MRC, mostra

scarsa capacità di discriminare i soggetti che hanno avuto eventi cardiaci da quelli non ne hanno avuto, nei dati aggregati dei pazienti con MRC inclusi negli studi ARIC e CHRIS⁷.

L'equazione di Framingham identifica 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 identifica un evento cardiaco nella coorte di uomini senza MRC e il 73% nella coorte originale di Framingham. La capacità di discriminazione di eventi cardiaci a 10 anni risulta del 73% in donne con MRC, rispetto al 76% nella coorte di Framingham.

L'equazione di Framingham sottostima la predizione di eventi cardiaci quando gli uomini con MRC vengono stratificati nei quintili di rischio di Framingham. Per gli uomini la calibrazione risulta scarsa sia a 5 anni (χ^2 : 33,4; $p < 0,001$) sia a 10 anni (χ^2 : 71,3; $p < 0,001$). L'equazione di Framingham sottostima anche la predizione di eventi cardiaci in donne con MRC, con scarsa calibrazione sia a 5 sia a 10 anni. Risultati migliori sono ottenuti con modelli ricalibrati, sebbene per gli uomini con MRC la predizione rimanga scarsa. Nelle donne con MRC, invece, la ricalibrazione non mostra differenze significative tra gli eventi cardiaci predetti e quelli osservati in modelli di probabilità a 5 e 10 anni.

Raccomandazioni

- ▶ Non si formula alcuna raccomandazione. Il gruppo di lavoro 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.

Bibliografia

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adult in primary and secondary care. NICE, London, 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/CG73> (visitato il 15-12-2011).
2. Stevens PE, O'Donoghue DJ et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007;72(1):92-9.
3. Anandarajah S, Tai T 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. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2089-96.
4. Richards N, Harris K et al. Primary care-based disease management of chronic disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):549-55.
5. Richards N, Harris K et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(2): 556-61.
6. Hemmelgarn BR, Culleton BF, Ghali WA. Derivation and validation of a clinical index for prediction of rapid progression of kidney dysfunction. *QJM* 2007;100(2):87-92.
7. Weiner DE, Tighiouart H et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):217-24.

Acronimi e abbreviazioni

25(OH)D 25 idrossi-vitamina D

ACE-I Inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina II (Angiotensin-converting enzyme inhibitor)

ACR rapporto albumina-creatinina (Albumin:creatinine ratio)

ADMA Dimetil arginina asimmetrica

ADPKD Malattia renale autosomica policistica dominante (Autosomal dominant polycystic kidney disease)

ALP Fosfatasi alcalina (Alkaline phosphatase)

ARB Inibitore dei recettori dell'angiotensina (Angiotensin receptor blocker)

AUC- AUROC Area sotto la curva, calcolata mediante l'analisi ROC (Area under the curve)

b-ALP Fosfatasi alcalina ossea (Bone alkaline phosphatase)

BB Betabloccanti

BMD Densità minerale ossea (Bone mineral density)

BMI Indice di massa corporea (Body mass index)

Ca Calcio

Ca_xP Prodotto calcio- fosforo

CABG Bypass protesico coronarico (Coronary artery bypass grafting)

CAC Calcificazione dell'arteria coronarica (Coronary artery calcification)

CaCO₃ Carbonato di calcio

CaMg Carbonato di magnesio

CASC Misura del contenuto di calcio delle arterie coronariche (Coronary artery calcium score)

CCB Calcioantagonisti (Calcium channel blocker)

CERA Attivatore continuo del recettore dell'eritropoietina (Continuous erythropoietin receptor activator)

CG Cockcroft-Gault, formula di calcolo del filtrato glomerulare)

CHD Cardiopatia cronica (Chronic heart disease)

CKD-EPI Chronic kidney disease epidemiology collaboration, formula di calcolo del filtrato glomerulare

CKD-MBD Disturbi minerali e ossei nella malattia renale cronica (Chronic kidney disease mineral bone disorder)

CrCl Clearance della creatinina

Cr-EDTA Clearance della creatinina, misurata con acido etilen diamino tetracetico

CRP Proteina C reattiva

CV Cardiovascolare

CVD Malattia cardiovascolare (Cardiovascular disease)

DBP Pressione arteriosa diastolica (Diastolic blood pressure)

DM Diabete mellito

DOPPS Dialysis outcomes and practice patterns study

DTPA Acido dietilen triamino pentacetico o acido pentetico (Diethylene triamine pentacetic acid)

EBCT Tomografia computerizzata a emissione di elettroni (Electron beam computerized tomography)

EBM Medicina basata sulle prove di efficacia (Evidence based medicine)

EBT Tomografia a emissione di elettroni (Electron beam tomography)

eGFR Stima del filtrato glomerulare (Estimated glomerular filtration rate)

EPO Eritropoietina

ERA-EDTA Società europea di nefrologia (European renal association – European dialysis and transplant Association)

ERBP Gruppo di studio sulle linee guida dell'ERA-EDTA (European renal best practices)

ESRD Malattia renale allo stadio terminale (End stage renal disease)

FANS Farmaci antinfiammatori non steroidei

GFR Tasso del filtrato glomerulare (Glomerular filtration rate)

HDL Lipoproteine ad alta densità (High-density lipoprotein)

HOMA-IR Modello omeostatico di valutazione dell'insulino-resistenza (Homeostasis model of assessment-Insulin resistance)

HPT Iperparatiroidismo

HR Hazard ratio

IA Ipertensione arteriosa

IC Intervallo di confidenza

IDMS Spettrometria di massa a diluizione isotopica (Isotope dilution mass spectrometry)

IL-6 Interleuchina-6

IMT Spessore medio-intimale (Intima-media thickness)

iPTH Paratormone intatto (Intact parathyroid hormone)

IRA Insufficienza renale acuta

- IRC** Insufficienza renale cronica
- ITT** Intention-to-treat
- KDIGO** Kidney disease improving global outcomes, linee guida internazionali sugli outcome della malattia renale
- KDOQI** Kidney disease outcome quality initiative, linee guida statunitensi sulla malattia renale
- LC** Lantano carbonato
- LR** Likelihood-ratio test
- MCQ** Mayo Clinic quadratic equation
- MDRD** Modification of diet in renal disease, formula di calcolo del filtrato glomerulare
- MDRD-IDMS** Formula MDRD che utilizza creatinina tracciabile alla spettrometria di massa con diluizione isotopica (isotope dilution mass spectrometry)
- MI** Infarto del miocardio (Myocardial infarction)
- MRC** Malattia renale cronica
- NSAIDs** Farmaci antinfiammatori non steroidei (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
- OR** Odds ratio
- PA** Pressione arteriosa
- PAI-1** Attivatore dell'inibitore del plasminogeno, tipo 1 (Plasminogen activator inhibitor-1)
- PCR** Rapporto proteine-creatinina (Protein:creatinine ratio)
- PTH** Paratormone
- PWV** Pulse wave velocity
- QALY** Anni di vita ponderati per qualità (Quality-adjusted life year)
- RAS** vedi SRA
- RCT** Studio clinico randomizzato controllato (Randomised controlled trial)
- RR** Rischio relativo (Relative risk)
- RRT** Terapia renale sostitutiva (Renal replacement therapy)
- SBP** Pressione arteriosa sistolica (Systolic blood pressure)
- SC** Superficie corporea
- SHCI** Sevelamer-HCl
- SLE** Lupus eritematoso sistemico
- SMR** Tasso di mortalità standardizzato aggiustato per età e sesso (Age-sex-adjusted standardized mortality ratio)
- SNLG** Sistema nazionale per le linee guida
- SRA** Sistema renina angiotensina
- SRAA** Sistema renina angiotensina aldosterone
- TICS-m** Intervista telefonica modificata per lo status cognitivo (Modified telephone interview for cognitive status)
- TNF-alfa** Fattore di necrosi tumorale alfa (Tumor necrosis factor alpha)
- TSAT** Saturazione della transferrina
- UAC** Albumina-creatinina nelle urine (Urinary albumin-creatinine)
- UACR** Rapporto albumina-creatinina nelle urine (Urinary albumin-creatinine ratio)
- UAE** Escrezione urinaria di albumina
- UPCR** Rapporto proteina-creatinina nelle urine (Urinary protein-creatinine ratio)
- WMD** Differenza media pesata (Weighted mean difference)

Glossario dei termini epidemiologici

Analisi ROC: valutazione della capacità discriminante di un test, ossia la sua attitudine a separare propriamente la popolazione in studio in "malati" e "sani", che è proporzionale all'estensione dell'area sottesa alla curva ROC (Area under curve, AUC).

AUC (Area under curve): equivale alla probabilità che il risultato del test su un individuo estratto a caso dal gruppo dei "malati" sia superiore a quello di uno estratto a caso dal gruppo dei "sani".

Bias: è un errore sistematico (in italiano distorsione) presente in uno studio che si ripercuote sui suoi risultati determinando uno scarto tra risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di bias.

Case series: gruppo di individui che ricevono un determinato intervento e sono sottoposti a osservazione in mancanza di un gruppo di controllo.

Cecità: procedimento di controllo di errori sistematici messo in atto attraverso l'oscuramento dell'informazione relativa al tipo di trattamento utilizzato all'interno di uno studio che confronta due o più trattamenti o un trattamento e un placebo. L'informazione è di solito nascosta allo sperimentatore che somministra il trattamento, al paziente, allo sperimentatore che accerta l'esito, oppure allo sperimentatore che analizza i dati.

Confondente: variabile o fattore in grado di distorcere i risultati di un'inferenza sovrastimando o sottostimando la dimensione dell'effetto. Per definizione un fattore può esercitare un confondimento se risulta associato all'intervento e contemporaneamente all'esito oggetto di studio.

Cut-off: termine utilizzato per indicare una soglia, un limite di demarcazione nelle misurazioni di un test.

Eterogeneità: variazione delle stime di effetto tra più studi messi a confronto su un determinato argomento.

Follow-up: periodo di tempo nel corso del quale, con diverse finalità, si sottopongono a osservazione soggetti arruolati in uno studio epidemiologico.

Gold standard: vedi *Reference standard*.

Gruppo di controllo: gruppo di soggetti arruolato in uno studio epidemiologico per fornire misure che rappresentano il baseline, cioè il riferimento con cui confrontare il gruppo sottoposto all'attività o all'intervento oggetto di studio.

Hazard ratio: esprime il rapporto tra rischi nelle analisi

di sopravvivenza. In pratica esprime, in un periodo di follow-up definito, il rapporto tra il rischio di evento in un gruppo di soggetti rispetto a un altro gruppo.

IC 95%: vedi *Intervallo di confidenza al 95%*.

Incidenza: misura di frequenza che indica quanti nuovi casi di una data malattia compaiono in un determinato lasso di tempo.

Intention-to-treat analysis: metodo di analisi per gli studi clinici controllati in cui per ogni individuo l'evento di interesse viene valutato sulla base del gruppo di trattamento cui la randomizzazione ha assegnato l'individuo stesso e non sulla base del trattamento che ha effettivamente ricevuto.

Intervallo di confidenza al 95%: misura dell'incertezza cui soggiace la stima ottenuta da uno studio epidemiologico; si tratta di un intervallo che fornisce l'ambito di oscillazione dei valori della stima.

Likelihood ratio: in italiano rapporto di verosimiglianza; metodo alternativo per la definizione dell'accuratezza di un test diagnostico, rappresentato dal calcolo dei rapporti di verosimiglianza (LR) positivi o negativi. Si tratta di misure derivate da sensibilità e specificità che hanno il vantaggio di includere i due parametri in un'unica stima sintetica. LR+ dà informazioni sul rapporto tra la capacità del test di identificare correttamente i malati e il tributo da pagare, in termini di risultati falsamente positivi, per garantire tale capacità. LR-, invece, valuta la capacità di identificare correttamente i non malati alla luce dei risultati falsamente negativi che è necessario tollerare.

Metanalisi: tecnica statistica per sintetizzare i risultati prodotti da differenti studi relativi a uno stesso argomento.

OR (odds ratio): misura di rischio consistente nel rapporto tra due probabilità di un evento stimate in due diversi gruppi (per esempio intervento vs placebo). Un valore di OR >1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento maggiore del gruppo placebo; un valore OR <1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento minore del gruppo placebo; un OR =1 indica che non vi sono differenze tra i due gruppi.

Outcome: esito clinico/funzionale dei soggetti reclutati in uno studio epidemiologico, valutato per misurare l'efficacia di un determinato intervento sanitario.

p (p-value): probabilità che il risultato di uno studio

sia casuale, cioè non attribuibile all'intervento oggetto di studio; si assume convenzionalmente come "significativo" un risultato la cui probabilità di casualità sia $p < 0,05$.

Placebo: sostanza innocua o qualsiasi altra procedura non farmacologica priva di efficacia terapeutica, utilizzata per verificare l'efficacia di un farmaco o altro trattamento negli studi clinici controllati.

Potenza statistica: proprietà di uno studio epidemiologico che attiene alla capacità di identificare differenze tra i gruppi a confronto, quando queste sono realmente presenti. È espressa come proporzione e il complemento a 1 della potenza rappresenta la probabilità di risultati falsamente negativi, cioè la probabilità che lo studio non identifichi differenze quando queste esistono realmente.

Prevalenza: misura di frequenza che indica il numero di persone in un gruppo (popolazione) che soffre di una determinata malattia in un dato momento.

RCT: Vedi *Trial clinico randomizzato controllato*.

Reference standard (o gold standard): esame diagnostico più accurato per confermare un determinato dubbio diagnostico, al quale ogni altro esame deve rapportarsi per avere validità diagnostica.

Revisione sistematica: revisione della letteratura scientifica relativa a un esplicito quesito clinico e condotta con criteri sistematici, espliciti e pre-specificati di ricerca, valutazione e analisi degli studi.

Rischio relativo: misura di rischio che consiste nel rapporto tra due probabilità di evento (incidenze) stimate in due diversi gruppi (per esempio intervento vs placebo). Differisce dal OR per la modalità di stima della probabilità di evento.

RR: vedi *Rischio relativo*.

Sensibilità: probabilità di ottenere un risultato positivo a un test dal momento che il soggetto è malato; quindi, assumendo la presenza di malattia, è la proporzione di risultati positivi sul totale di pazienti affetti.

Significatività statistica: proprietà che attiene all'improbabile verificarsi di un determinato risultato di uno studio epidemiologico, per effetto del caso. Convenzionalmente, la probabilità al di sotto della quale il risultato è considerato non casuale (statisticamente significativo) è $p < 0,05$.

Studio caso-controllo: studio basato sul confronto tra un gruppo di soggetti affetti da una certa malattia e un gruppo di soggetti che ne sono privi, allo scopo di verificare e quantificare l'associazione tra la malattia e l'esposizione a uno o più fattori di rischio.

Studio diagnostico: studio epidemiologico disegnato per valutare la validità di determinate procedure (test) diagnostiche. Si basa essenzialmente sul confronto tra un test diagnostico sperimentale (index test) e un test diagnostico di riferimento (reference standard).

Studio di coorte: studio in cui l'arruolamento è basato sullo stato di esposizione a un certo fattore di rischio; i soggetti arruolati vengono quindi seguiti nel tempo per verificare e confrontare l'occorrenza di malattie, morte, o altri eventi relativi alla salute.

Studio osservazionale: studio non sperimentale in cui il ricercatore osserva o ricostruisce il corso degli eventi senza interferire nell'attribuzione dell'esposizione o della sua intensità.

Studio prospettico: studio che si svolge in tempo reale, cioè si basa sull'arruolamento di soggetti che vengono seguiti, a partire dall'inizio dello studio, per un periodo di tempo che si snoda nel futuro.

Studio retrospettivo: studio che ricostruisce il tempo passato, ipotizzando un inizio di osservazione datato e simulando la conclusione dell'osservazione nel tempo presente o nell'immediato futuro.

Tasso: esprime la frequenza di un evento con riferimento alla popolazione osservata e al tempo (per esempio: 2 soggetti su 1.000 osservati sviluppa una certa malattia ogni anno).

Test di sensibilità: studio della variazione della soluzione ottima al variare dei parametri del problema.

Trial clinico quasi randomizzato: tipo di trial clinico randomizzato che utilizza procedimenti di randomizzazione basati su tecniche prevedibili (per esempio: data di nascita, alternanza, eccetera) e pertanto non protetto da bias di selezione.

Trial clinico randomizzato controllato (RCT): studio epidemiologico sperimentale in cui diversi soggetti sono arruolati e allocati (cioè destinati) a uno o più trattamenti in maniera casuale (random). La casualità con la quale si ottiene l'allocatione deve essere generata con procedimenti non prevedibili, cioè mascherati. L'uso di procedimenti prevedibili rende i trial clinici quasi randomizzati.

Valore predittivo negativo: probabilità che un soggetto sia non malato dal momento che il risultato di un test è negativo.

Valore predittivo positivo: probabilità che un soggetto sia malato dal momento che il risultato di un test è positivo.

Finito di stampare nel mese di gennaio 2012 presso Geca, Cesano Boscone (Milano)

Questo documento è consultabile anche nel sito internet <http://www.snlg-iss.it>.

Questo documento può essere riprodotto e utilizzato, in parte o integralmente, purché non si alterino i contenuti originali e purché si indichi il Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS) come fonte.

Per riprendere e riprodurre integralmente il documento, fare richiesta al Sistema nazionale per le linee guida, all'indirizzo: info@snlg-iss.it

Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.