

Nuova Linea Guida dell'Istituto Superiore di Sanità sull'identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto

Gaetano Piccinocchi

Medico di Medicina Generale, SIMG Napoli

Nel luglio 2009 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nell'ambito del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), ha deciso di includere, tra le sue attività, l'elaborazione di una linea guida relativa alla "Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto" allo scopo di ridurre la variabilità del comportamento clinico, sia tra gli specialisti che tra i medici di medicina generale (MMG).

L'implementazione di una linea guida specifica per i MMG dovrebbe tradursi in una riduzione del rischio cardiovascolare dei pazienti con malattia renale cronica e in una riduzione del rischio di progressione della malattia verso gli stadi più avanzati dell'insufficienza renale.

Poiché su tale argomento si disponeva già della linea guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), pubblicata a settembre 2008, in cui venivano analizzati gli aspetti relativi all'individuazione precoce della malattia, l'obiettivo dell'ISS era quello di procedere a un adattamento del documento già esistente.

È stato pertanto costituito un Panel multidisciplinare, composto da esperti indipendenti e da rappresentanti di tutte le società scientifiche interessate; chi scrive ha rappresentato la SIMG. La metodologia utilizzata per l'adattamento della linea guida NICE è stata la seguente:

- approvazione totale o parziale dei quesiti clinici della linea guida NICE;
- eventuale eliminazione di alcuni quesiti ritenuti irrilevanti per gli obiettivi fissati dall'attuale linea guida;
- eventuale inclusione di nuovi quesiti clinici ritenuti rilevanti per gli obiettivi fissati dall'attuale linea guida;
- aggiornamento della ricerca bibliografica della linea guida NICE;
- valutazione metodologia/qualitativa degli studi selezionati;
- compilazione delle tabelle di sintesi delle evidenze;
- adozione o eventuale modifica delle raccomandazioni della linea guida NICE ed eventualmente formulazione di nuove raccomandazioni, alla luce delle nuove evidenze;
- condivisione finale dei risultati.

Quesiti della linea guida NICE sottoposti a valutazione per l'adozione/adattamento nel nuovo documento SNLG

1. Qual è il miglior test diagnostico per stimare la funzionalità renale nella pratica clinica routinaria?
Studi reperiti 452, studi selezionati 67, studi estratti 21
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 (incluso il digiuno) è influenzata?
Studi reperiti 267, studi selezionati 3, studi estratti 1
3. Quali sono la sensibilità e la specificità delle strisce reagenti per individuare proteine e sangue nelle urine dei pazienti?
Studi reperiti 84, studi selezionati 6, studi estratti 4
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?
Studi reperiti 235, studi selezionati 2, studi estratti 1

5. Quali sono le indicazioni all'ecografia renale per i soggetti affetti da MRC?
Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura poiché è stato constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni del NICE. Si è concordato di adottare le raccomandazioni del NICE
6. A quale livello il filtrato glomerulare influenza gli esiti clinici dei soggetti con MRC? Qual è l'influenza di età, sesso, etnia o presenza di proteinuria?
Studi reperiti 1609, studi selezionati 37, studi estratti 26
7. Quali soggetti dovrebbero essere valutati per la presenza di MRC?
Studi reperiti 632, studi selezionati 21, studi valutati 5
8. Quando la riduzione del filtrato glomerulare può esser considerata clinicamente significativa nei soggetti affetti da MRC?
Studi reperiti 879, studi selezionati 12, studi valutati 10
9. Quali fattori sono associati alla progressione della MRC?
Studi reperiti 439, studi selezionati 14, studi valutati 15
10. Quali sono i criteri per l'invio del paziente alle cure dello specialista?
Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura poiché è stato constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni del NICE. Si è concordato di adottare le raccomandazioni del NICE
11. Quali sono i valori ottimali per la pressione arteriosa nei soggetti con MRC proteinuria/non proteinuria, necessari a rallentare la progressione della malattia e a ridurre i rischi di morbilità/mortalità cardiovascolare?
Studi reperiti 200, studi selezionati 15, studi valutati 1
12. Quali sono i farmaci antipertensivi più appropriati per rallentare la progressione della malattia e ridurre la mortalità?
Studi reperiti 563, studi selezionati 42, studi valutati 20
13. Nei soggetti affetti da MRC con proteinuria, le statine riducono la proteinuria e il rischio di progressione della malattia?
Per questo quesito non è stato eseguito l'aggiornamento bibliografico della letteratura poiché è stato constatato che non sono stati pubblicati nuovi studi che abbiano modificato le posizioni del NICE. È stato tuttavia segnalato che lo studio SHARP, pubblicato a giugno 2011, mostra dati interessanti sull'efficacia dell'ezetimibe e della simvastatina. Le evidenze di questo studio sono state accorpate a quelle del quesito 18, in quanto rispondenti a entrambi i quesiti
14. Nei soggetti affetti da MRC con dislipidemia gli agenti ipolipemizzanti riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità confrontati con placebo o con comparatori della stessa classe?
Studi reperiti 206, studi selezionati 8, studi valutati 4

Il lavoro del Panel è durato 2 anni e si è concluso nel luglio 2011. Tutti i quesiti NICE, con le relative raccomandazioni, sono stati aggiornati con una ricerca bibliografica strutturata (6882 studi reperiti, 334 studi selezionati e 143 studi valutati) e sono state poi elaborate, per ogni singolo quesito, brevi conclusioni. Per i quesiti non aggiornati sono state adottate le raccomandazioni NICE.

Conclusioni e raccomandazioni ai suddetti quesiti

Conclusioni: emerge una buona performance della formula MDRD, ma con una tendenza alla sottostima per valori di GFR > 60 ml/min e alla sovrastima dei valori < 15 ml/min e un

peggioramento della performance per soggetti con valori estremi di BMI (indice di massa corporea). L'equazione CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) è da preferire alla formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) particolarmente nel range di FG (filtrato glomerulare) > 60 ml/min.

Conclusioni: sono state evidenziate variazioni circadiane della creatininemia: aumento della stessa dopo pasto a base di carne e lieve ma significativo aumento del eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) dopo un pasto vegetariano.

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.

Conclusioni: il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) in urine spot del mattino risulta un test accurato nello screening della microalbuminuria nei pazienti diabetici.

Conclusioni: non esistono evidenze che diano indicazioni in merito alla prescrizione dell'ecografia renale in pazienti con MRC. L'ecografia è sempre richiesta prima di procedere a una eventuale biopsia.

Conclusioni: sia la mortalità generale, che quella per cause cardiovascolari, risultano associate a MRC. L'eccesso di rischio si manifesta soprattutto nello stadio 3 e in particolare nel 3b. la proteinuria, espressa come albuminuria è un fattore di rischio indipendente per la mortalità generale. Il declino cognitivo risulta significativamente associato a MRC, indipendentemente dall'età e da altri fattori potenziali confondenti. Differenze di rischio per venti cardiovascolari attribuibili all'etnia non sono documentabili a causa delle carenze metodologiche degli studi.

Conclusioni: sono sostanzialmente confermati i fattori di rischio che identificano altrettanti sottogruppi per i quali è ipotizzabile un controllo periodico della funzionalità renale. Anche i fattori non riconosciuti come significativi dal NICE (età, sesso, etnia e obesità isolata), emergono quali deboli predittori di MRC e quindi non sono in grado di ribaltare le conclusioni del documento originario.

Conclusioni: sono in definitiva confermabili le raccomandazioni prodotte dal NICE, relativamente alla necessità di ottenere più stime di GFR nel tempo, per monitorare la funzione renale e relativamente alla significatività clinica di riduzioni > 5 ml/min m^2 SC in 1 anno, oppure > 10 ml/min $1,73$ m^2 SC in 5 anni di GRF. Anche la raccomandazione di valutare l'importanza clinica del declino della funzione renale, tenendo in considerazione la velocità di declino in rapporto all'età e alla speranza di vita, è condivisibile. Emerge l'importanza della proteinuria nella predittività del declino della funzione renale. Tale evidenza era già presente negli studi presi in considerazione dal NICE, anche se non si è tradotta in nessun tipo di raccomandazione.

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

tivamente a fenomeni di insufficienza renale acuta, quali determinanti della progressione del danno renale.

Conclusioni: i principi guida per il riferimento allo specialista dovrebbero essere:

- identificazione precoce dei soggetti che hanno alte probabilità di dover essere sottoposti a terapia renale sostitutiva;
- necessità di un contributo addizionale alla gestione della MRC (es. ipertensione non controllata);
- necessità di un consulto con lo specialista in merito a cause rare o genetiche di MRC;
- necessità di accesso a indagini specialistiche (es. angiografia con risonanza magnetica);
- riduzione rapida del GFR e pazienti allo stadio 4 o 5.

Conclusioni: i risultati del trial valutato sono in contrasto con il NICE perché suggeriscono un aumento del rischio cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause per valori di pressione arteriosa sistolica < 120 mmHg. Poiché lo studio PROGRESS ha indagato una popolazione peculiare (pazienti con malattie cerebrovascolari pre-esistenti più 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 NICE.

Conclusioni: dalle revisioni sistematiche emerge che l'uso di ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) produce i migliori risultati in termini di riduzione della progressione del danno renale e riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti con nefropatia diabetica e in pazienti con MRC e proteinuria. Rispetto alla monoterapia, l'associazione ACE-inibitori più 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.

Conclusioni: i risultati preliminari dello studio SHARP confermerebbero l'effetto positivo delle statine sul rischio cardiovascolare nei pazienti con MRC senza influenzare significativamente la progressione dell'insufficienza renale. 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.

La versione completa, esaustiva e definitiva della nuova linea guida sarà presentata e pubblicata, a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, a gennaio 2012.