



# LE PRINCIPALI REVISIONI SISTEMATICHE COCHRANE ALL'ATTENZIONE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEFROLOGIA: A COSA SERVONO?

L. Di Micco<sup>1</sup>, C. Manno<sup>2</sup>, B. Cianciaruso<sup>1</sup>, GFM. Strippoli<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Nefrologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Federico II", Napoli, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (DETO), Università degli Studi, Bari, Italia

<sup>3</sup>Cochrane Renal Group, School of Public Health, University of Sydney, Australia (Editor e Coordinatore Europeo del Cochrane Renal Group)

<sup>4</sup>Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH), Italia

<sup>5</sup>Diaverum Medical-Scientific Office, Lund, Svezia

## The usefulness of Cochrane systematic reviews in nephrology

*Systematic reviews (SRs) of the literature are clinical research studies carried out according to rigorous methodological criteria. They are aimed at searching, critically appraising and summarizing all studies with similar characteristics that address the same research question. The Cochrane Collaboration is the main institution that coordinates the production of SRs. The Cochrane Renal Group is one of the 50 research groups of the Cochrane Collaboration and is in charge of SRs in nephrology. This group compiled the Renal Health Library, an annually updated collection of SRs (Cochrane and not) and randomized controlled trials in nephrology, dialysis and renal transplantation.*

*We searched the Renal Health Library to identify SRs useful to answer clinical questions in patients with renal disease and/or following kidney transplant. The SRs identified were summarized and the results were expressed as relative risk, weighted mean difference, standardized mean difference, and 95% confidence intervals.*

*Since the number of randomized controlled trials is quite large and SRs are a reliable summary of the scientific evidence, their distribution is of paramount importance. Here we show several clinical cases where related SRs in the Renal Health Library provide useful guidance for treatment. (G Ital Nefrol 2009; 26: 38-54)*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Guidelines,  
Evidence-based  
nephrology,  
Systematic  
reviews,  
Randomized  
controlled trials

### PAROLE CHIAVE:

Linee guida,  
Nefrologia  
basata  
sull'evidenza,  
Revisioni  
sistematiche,  
Studi  
randomizzati  
controllati

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Lucia Di Micco  
Cattedra di Nefrologia  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università "Federico II di Napoli"  
Via Sergio Pansini, 5  
80131 Napoli  
e-mail: lulaopla@hotmail.com  
strippoli@negrissud.it

## INTRODUZIONE

Le revisioni sistematiche (*systematic reviews*, SR) sono progetti di ricerca clinica finalizzati alla ricerca, valutazione critica e sintesi di tutti gli studi di uno stesso tipo riguardanti uno specifico quesito di ricerca. Esse rappresentano il principale modello di studio della *evidence-based medicine* (EBM), la pratica della medicina fondata sui risultati degli studi epidemiologici e sull'evidenza delle prove. Il concetto di EBM, definito in maniera strutturata negli anni '90, è che si debba basare la pratica clinica sull'applicazione delle migliori prove sperimentali riguardanti gli strumenti diagnostici, la terapia e la prognosi (1).

La *Cochrane Collaboration*, fondata nel 1993, è il

principale organo che storicamente si occupa, a titolo volontaristico, di coordinare la produzione di SR basate su rigidi criteri metodologici. Al fine di coadiuvare il lavoro dei ricercatori che conducono SR, la *Cochrane Collaboration* ha preparato un registro degli studi randomizzati controllati (*randomized controlled trials*, RCT) disponibili in letteratura; da questo registro, unitamente con la ricerca di altri database, il ricercatore può individuare evidenze scientifiche inerenti a specifici quesiti di ricerca. Inoltre la *Cochrane Collaboration* ha preparato un raffinato software in grado di aiutare il ricercatore nella sintesi delle evidenze, con il ricorso alla meta-analisi ed altre tecniche statistiche.

Il *Cochrane Renal Group*, uno dei 50 gruppi di lavoro della *Cochrane Collaboration*, istituito il 1 marzo

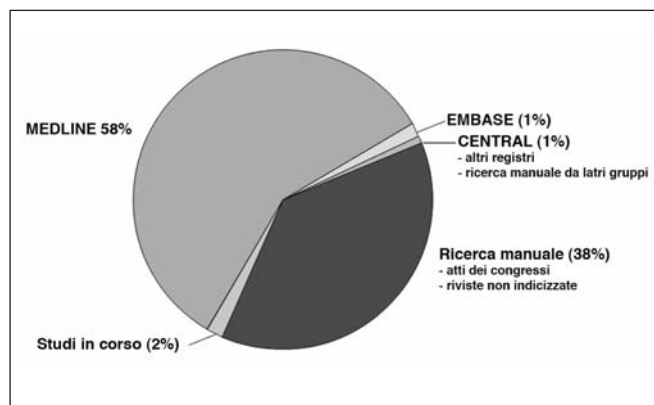


Fig. 1 - Fonti bibliografiche per l'individuazione degli RCT del Cochrane Renal Group.

1997, ha curato specificamente la produzione di SR in ambito nefrologico e della *Renal Health Library*, una raccolta specialistica, aggiornata annualmente, di tutte le SR in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico e degli RCT e meta-analisi non *Cochrane* in questi settori. Questo registro del *Cochrane Renal Group* contiene un numero progressivamente crescente di RCT (oltre 8000), quasi il doppio di quelli indicizzati in *Medline* dal 1966 alla data attuale. La consultazione puntuale di questo registro è dunque particolarmente importante per il ricercatore ed il clinico, giacché permette di evitare possibili esclusioni di studi, causa di "selection bias" nell'ambito della ricerca delle SR. Purtroppo, circa il 38% degli RCT della *Renal Health Library* è individuato mediante la procedura di "hand-searching" (ricerca manuale) (Fig. 1).

Consultare i circa 8000 RCT in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico sarebbe molto difficile per il clinico alla ricerca di informazioni utili alla sua pratica. Per questo il *Cochrane Renal Group* ha curato puntualmente la sintesi delle evidenze scientifiche, mediante la realizzazione di circa una cinquantina di SR, il cui numero è aumentato vertiginosamente negli ultimi anni (Fig. 2).

La realizzazione di una SR si basa sulla compilazione di un protocollo di ricerca definito a priori, nel quale si identificano il quesito di ricerca, alcune premesse, gli obiettivi, i criteri di scelta degli studi da includere, gli interventi sperimentali, gli interventi di confronto, le misure di outcome, le strategie informatiche da utilizzare per la ricerca bibliografica (2, 3). Obiettivo della strategia di ricerca è l'identificazione di tutti gli studi pubblicati, non ancora pubblicati o in corso di svolgimento che rispecchino i criteri di inclusione, indipendentemente dalla data di conduzione, paese e lingua di pubblicazione. Gli studi inclusi nelle SR vengono studiati in maniera analitica dal ricercatore, che ne verifica la qualità metodologica, estrae tutti i dati relativi agli outcome, contatta gli Autori alla ricerca di eventuali dati non presenti nella pubblicazione, e realizza una sintesi descrittiva e meta-analitica. La meta-analisi è una indagine statistica che permette di cumulare i risultati dei singoli studi in maniera pesata, tenendo conto della dimensione campionaria e della numerosità degli eventi che vi si verificano. Allorquando esista notevole eterogeneità tra gli studi considerati, ed appaia quindi scorretto che i loro risultati vengano "cumulati", si ricorre nell'ambito delle SR all'indagine delle fonti di eterogeneità attraverso meto-

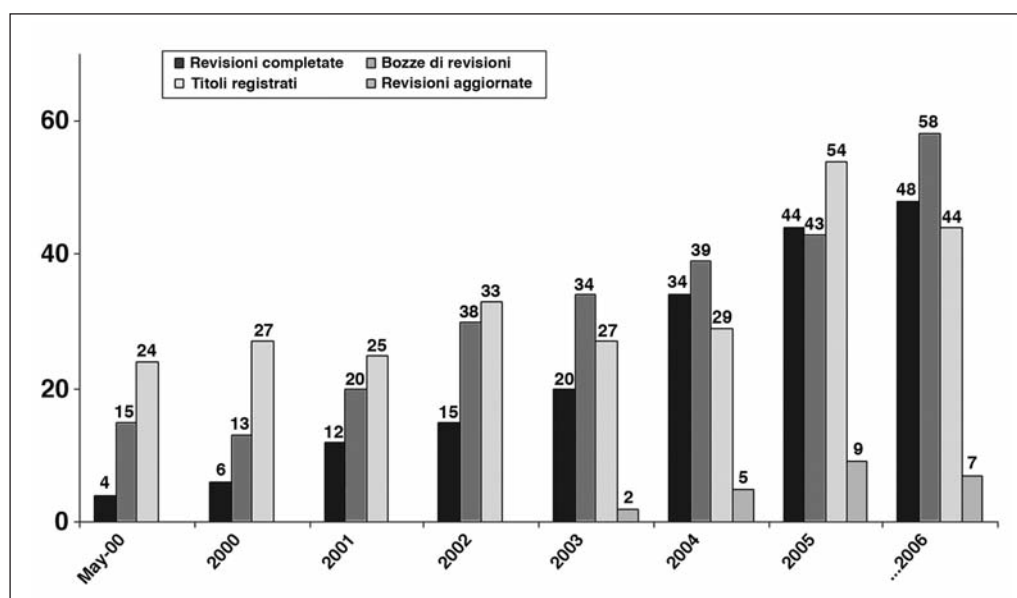


Fig. 2 - Numero di revisioni sistematiche effettuate dal Cochrane Renal Group dal 2000 al 2006 e presenti nella *Renal Health Library*.

dologie descrittive e statistiche quali la meta-regressione, i confronti indiretti e l'analisi dei dati individuali. L'analisi combinata di diversi studi, quando possibile ed opportuna, consente di aumentare la potenza statistica, evidenziando elementi che singoli studi, non adeguatamente dimensionati, non sono in grado di identificare. Prima di condurre uno studio sperimentale, è fondamentale curare la SR di tutte le evidenze disponibili nel settore di interesse. Altrettanto, allorché il clinico si trovi di fronte a dubbi in materia soprattutto di terapia clinica, le SR sono il primo modello di studio da considerare ed un validissimo ausilio al processo di "decision making". In genere, e soprattutto laddove non esista una sostanziale eterogeneità, i risultati delle SR sono ben generalizzabili a vari contesti clinici. In tal senso, rispetto a studi isolati, esse rendono conto di una distanza tra l'efficacia teorica di un trattamento in condizioni sperimentali (*efficacy*) e l'efficacia nella comune pratica clinica (*effectiveness*).

È ormai chiaro, con oltre 8000 RCT pubblicati in nefrologia, dialisi e trapianto, che la loro sintesi in SR rappresenta un importante obiettivo della ricerca. Al fine di facilitare questa consapevolezza nella nostra Società nefrologica, ed illustrare il grande lavoro finora svolto dal *Cochrane Renal Group* per un maggiore utilizzo da parte dei clinici, in questa rassegna presentiamo una serie di casi clinici emblematici con i quali il nefrologo si confronta quotidianamente e i risultati delle revisioni sistematiche, contenute nella *Renal Health Library*, utili a guidare la decisione clinica e la risoluzione degli stessi.

## METODI

È stata eseguita una ricerca bibliografica nell'ambito della *Renal Health Library* per identificare le SR utili alla risoluzione di una serie di casi clinici in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico.

I dati delle SR sono aggiornati all'anno 2005, in cui il *Cochrane Renal Group* pubblicò e distribuì attraverso una serie di pubblicazioni scientifiche ed online (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) la *Renal Health Library*.

I risultati delle SR individuate sono stati presentati con una sintesi di testo e Tabelle e la loro utilità nella decisione inerente al caso clinico presentato discussa in breve con il ricorso alle principali stime di rischio riportate (rischio relativo, RR, *weighted mean difference*, WMD; *standardized mean difference*, SMD ed intervalli di confidenza al 95%, 95% IC).

## RISULTATI

### REVISIONI SISTEMATICHE IN NEFROLOGIA (Tab. I)

#### Terapia della sindrome nefrosica in età pediatrica

Una bambina di 13 anni con sindrome nefrosica viene trattata con 60 mg/m<sup>2</sup>/die di prednisone per 4 settimane e poi 40 mg/m<sup>2</sup> a giorni alterni per 6 settimane. Si osserva una remissione completa della sindrome nefrosica, ma la bambina sviluppa frequenti recidive, steroide-resistenti; inizia, dunque, terapia con ciclofosfamide 1.5 mg/kg/die per 8 settimane.

Nella *Renal Health Library* ci sono 3 SR che analizzano gli effetti della terapia steroidea nella sindrome nefrosica (SN).

Una SR di 19 RCT con 1292 partecipanti, valuta l'efficacia della terapia steroidea (per via orale o endovenosa [e.v.] a diverse dosi e durata del trattamento) nel prevenire le recidive di sindrome nefrosica steroide-sensibile (SNSS), al primo o al successivo episodio (4). Gli *outcomes* misurati sono il numero di bambini con o senza recidiva a 6, 12 e 24 mesi dopo la fine del trattamento, il numero di bambini con frequenti recidive, il numero di bambini che necessitano di altri farmaci immunosoppressori, i tassi di recidiva per paziente, gli eventi avversi gravi (ritardo di crescita, ipertensione, cataratta, infezioni) ed il dosaggio cumulativo degli steroidi. I risultati mostrano una relazione lineare inversa tra la durata del trattamento ed il rischio di recidive, una significativa riduzione del numero di bambini con frequenti recidive a 12 e 24 mesi (6 RCT, 422 pazienti, RR 0.70, 95% IC da 0.58 a 0.84) e del tasso di recidiva/paziente/anno.

Una SR di 20 RCT valuta l'efficacia della terapia immunosoppressiva in 923 bambini con frequenti recidive di SNSS (5). L'*outcome* primario della SR è il numero di bambini con o senza recidiva a 6, 12 e 24 mesi; gli *outcomes* secondari sono i tassi di recidiva/paziente/anno, il tempo necessario alla successiva recidiva, gli effetti collaterali gravi. La ciclofosfamide (3 RCT, 102 pazienti, RR 0.44, 95% IC da 0.26 a 0.73) ed il chlorambucil (2 RCT, 32 pazienti, RR 0.13, 95% IC da 0.03 a 0.57) riducono in maniera significativa il rischio di recidiva, la ciclosporina risulta altrettanto efficace, ma l'effetto scompare alla sospensione.

La terza SR di 11 RCT con 312 partecipanti, valuta l'efficacia dei farmaci immunosoppressori e non immunosoppressori in bambini con sindrome nefrosica steroide-resistente (SNSR) (6). L'*outcome* primario è il numero di remissioni complete durante e dopo la terapia; gli *outcomes* secondari sono il numero di remissioni parziali, le variazioni della funzione renale, gli eventi avversi, e la durata delle remissioni. La ciclosporina aumenta significativamente il numero di bambini con remissione completa (3 RCT, 49 pazienti, RR

TABELLA I - PRINCIPALI REVISIONI SISTEMATICHE DEL "COCHRANE RENAL GROUP" NEL CAMPO DELLA NEFROLOGIA

| Quesito   | Revisione sistematica          | Commenti   | Raccomandazione   |
|---|--------------------------------|--|---|
| Terapia steroidea della sindrome nefrosica steroido-sensibile nel bambino.  | Hodson et al. 2005 (4)         | Pochi RCT, qualità metodologica subottimale.                 | La terapia steroidea di 3 o più mesi riduce le recidive e il numero di "frequent relapsers".  |
| Terapia non-steroidica della sindrome nefrosica del bambino con frequenti recidive.                                 | Durkan et al. 2005 (5)         | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | La ciclofosfamida, il clorambucil e la ciclosporina riducono le recidive. L'effetto della ciclosporina scompare alla sospensione del farmaco.   |
| Terapia della sindrome nefrosica steroido-resistente nel bambino.   | Hodson et al. 2006 (6)         | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | La ciclosporina aumenta il numero di remissioni complete.<br>Non c'è differenza tra gli immunosoppressori.<br>Gli ACE-i riducono la proteinuria.  |
| Terapia della glomerulonefrite membranosa.  | Schieppati et al. 2004 (7)     | Pochi RCT, qualità metodologica subottimale.                 | Gli agenti citotossici aumentano le remissioni e riducono la proteinuria. Nessuna classe di immunosoppressori riduce la mortalità e il rischio di ESRD.   |
| Terapia immunosoppressiva della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA.                                      | Samuel et al. 2003 (8)         | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | I corticosteroidi riducono la progressione verso l'ESRD e la proteinuria.   |
| Terapia della nefrite lupica.   | Flanc et al. 2004 (9)          | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | L'associazione ciclofosfamida e.v. o per os + steroide, nella fase d'induzione, riduce il rischio di raddoppio della Crs ma aumenta la tossicità ovarica.<br>L'associazione del plasma exchange non è raccomandata. |
| Effetti della terapia con GHR sulla crescita staturale nei bambini.   | Vimalachandra et al. 2006 (10) | Pochi RCT, qualità metodologica subottimale.                 | Il GHR aumenta la velocità d'incremento dell'altezza. Non vi sono dati sull'aumento dell'altezza finale.  |
| Riduzione del rischio di ESRD con le diete ipoproteiche.  | Fouque et al. 2006 (11)        | Qualità metodologica alta.                                   | Le diete ipoproteiche riducono il rischio di ESRD del 30% circa.  |
| Effetti della terapia con EPO sulla progressione del danno renale.  | Cody et al. 2005 (13)          | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | Nessuna raccomandazione.  |
| Effetti degli ACE-i e degli ARAll sulla progressione del danno renale e sulla mortalità nella nefropatia diabetica. | Strippoli et al. 2006 (15)     | Qualità metodologica subottimale.                            | Gli ACE-i e gli ARAll rallentano la progressione della nefropatia diabetica.<br>Gli ACE-i, alla massima dose tollerata, riducono la mortalità.  |
| Effetti dei farmaci antipertensivi sulla mortalità e sul danno renale in soggetti diabetici, con normoalbuminuria.  | Strippoli et al. 2005 (16)     | Qualità metodologica subottimale.                            | Rispetto ai calcio-antagonisti, gli ACE-i riducono lo sviluppo di microalbuminuria, ma non il raddoppio della Crs e la mortalità.   |
| Durata ottimale della terapia antibiotica per le IVU basse, non complicate:   |                                |  |   |
| 1) nelle donne anziane  | Lutters et al. 2002 (17)       | Qualità metodologica bassa.                                  | La terapia di 3-14 giorni è più efficace della dose singola.  |
| 2) nelle donne giovani  | Milo et al. 2005 (18)          | Qualità metodologica bassa.                                  | La terapia di 5-10 giorni è più efficace della terapia di 3 giorni.   |
| Efficacia dei chinolonici nelle cistiti acute non complicate nelle donne.   | Rafalsky et al. 2006 (19)      | Qualità metodologica alta.                                   | Non vi sono differenze tra i diversi chinolonici.   |

ACE-i: ACE-inibitori; ARAll: antagonisti recettoriali dell'angiotensina II; ESRD: End-stage Renal Disease; EPO: eritropoietina; Cr<sub>s</sub>: creatinina sierica; IVU: infezioni delle vie urinarie.

di persistenza di sindrome nefrosica 0.64, 95% IC da 0.47 a 0.88). Non c'è, invece, differenza tra ciclofosfamide per via orale associata a prednisone e prednisone da solo, tra ciclofosfamide per via endovenosa ed orale e tra azatioprina associata a cortisone e cortisone da solo. Gli ACE-inibitori (ACE-i) riducono significativamente la proteinuria. Gli studi identificati sono piccoli e di qualità variabile, non riportano dati sulla durata delle remissioni, sul grado di danno renale e sulla mortalità.

### Terapia della glomerulonefrite membranosa

Una donna di 40 anni riferisce comparsa di edemi agli arti inferiori ed incremento ponderale. Gli esami di laboratorio evidenziano: creatininemia ( $Cr_s$ ) 0.7 mg/dL con un filtrato glomerulare (FG) di 105 mL/min, azotemia 35 mg/dL, proteinuria 4.5 g/24 ore, proteine totali 4.8 g/dL, albumina 2.4 g/dL, colesterolo totale 264 mg/dL, trigliceridi 298 mg/dL. La biopsia renale evidenzia una glomerulonefrite membranosa (III stadio). La paziente inizia una terapia con metilprednisolone alla dose di 1 mg/kg/die.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 18 RCT con 1025 partecipanti, che valuta l'efficacia e gli effetti collaterali della terapia immunosoppressiva rispetto al placebo/nessun trattamento in soggetti adulti con sindrome nefrosica da glomerulonefrite membranosa (7). Il *follow-up* è di 12-60 mesi. Gli *outcomes* considerati sono mortalità, *end-stage renal disease* (ESRD), remissione parziale o completa, proteinuria,  $Cr_s$ , FG ed effetti collaterali. La terapia immunosoppressiva aumenta, sebbene non significativamente, rispetto al placebo/nessun trattamento, il numero di remissione parziale (RR 1.25, 95% IC da 0.83 a 1.88), completa (RR 1.36, 95% IC da 0.82 a 2.24), completa o parziale della proteinuria (RR 1.3, 95% IC da 0.86 a 1.96). Nessuna classe di immunosoppressori riduce la mortalità o il rischio di ESRD rispetto al placebo/nessun trattamento. I citotossici mostrano un effetto significativo sulla remissione completa (4 RCT, 196 pazienti, RR 2.37, 95% IC da 1.32 a 4.25) e sulla proteinuria finale, ma non sulla remissione parziale e sulla remissione completa o parziale, rispetto al placebo/nessun trattamento. Gli steroidi non mostrano effetti sulla remissione parziale o completa rispetto al placebo/nessun trattamento. Non ci sono differenze tra ciclosporina e placebo; i dati sull'azatioprina sono insufficienti. Nel confronto tra 2 classi di farmaci, i citotossici inducono più remissioni degli steroidi (remissione completa: RR 1.89, 95% IC da 1.34 a 2.67; completa o parziale: RR 1.45, 95% IC da 1.16 a 1.81). Tra gli agenti citotossici, la ciclofosfamide determina un più basso rischio di effetti collaterali rispetto al clorambucil. In conclusione, vi è evidenza che i citotossi-

ci incrementano il numero di remissioni e riducono la proteinuria finale (*outcomes* surrogati). Per i pazienti con un rapido deterioramento della funzione renale potrebbe essere vantaggiosa una terapia con agenti citotossici, ma non è chiara l'entità dei benefici a lungo termine.

### Terapia della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA

Una ragazza di 25 anni, riferisce comparsa di macroematuria durante un episodio di faringite, febbre, adenopatia laterocervicale. Gli esami di laboratorio evidenziano:  $Cr_s$  1.2 mg/dL, azotemia 47 mg/dL, FG 73 mL/min, proteine totali 5.4 g/dL, albumina 3.1 g/dL, colesterolo totale 245 mg/dL, proteinuria 1.7 g/24 ore, sedimento urinario con 2-4 eritrociti per campo. La pressione arteriosa è 140/100 mmHg. La biopsia renale evidenzia una nefropatia da IgA. La paziente viene trattata con metilprednisolone 500 mg e.v. per tre giorni consecutivi, seguito da prednisone 62.5 mg per via orale, ridotto gradualmente e poi sospeso dopo 6 mesi, e ramipril 5 mg/die. Dopo 6 mesi, la  $Cr_s$  è 1 mg/dL con un FG di 88 mL/min e la proteinuria 0.8 g/24 ore. Dopo un anno, la  $Cr_s$  è 2.3 mg/dL, (FG 38 mL/min) e la proteinuria 2.2 g/24 ore; viene intrapresa terapia con ciclofosfamide 1.3 g e.v. seguita da 300 mg di metilprednisolone e.v. per tre giorni consecutivi e poi prednisone 50 mg/die per via orale, da ridurre gradualmente. La paziente inizia ad assumere anche irbesartan 150 mg/die.

Nella *Renal Health Library* vi è una SR di 13 RCT con 623 partecipanti, che valuta vantaggi e svantaggi della terapia immunosoppressiva con corticosteroidi, agenti citotossici ed altri farmaci, in pazienti affetti da glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (8). Gli *outcomes* sono l'ESRD, il raddoppio della  $Cr_s$ , la proteinuria, la  $Cr_s$ , il FG e gli effetti collaterali. I corticosteroidi sono associati ad una riduzione del rischio di progressione verso l'ESRD (6 RCT, 341 pazienti, RR 0.44, 95% IC da 0.25 a 0.80) e il raddoppio della  $Cr_s$ , e ad una riduzione della proteinuria (6 RCT, 263 pazienti, WMD -0.49 g/24 ore, 95% IC da -0.72 a -0.25). La riduzione della proteinuria è evidente anche nel trattamento con citotossici o ciclosporina (2 RCT, 122 pazienti, WMD -0.94 g/24 ore, 95% IC da -1.43 a 0.46). L'associazione di steroidi e citotossici non è correlata, invece, ad una significativa riduzione della proteinuria e del rischio di progressione della malattia. Gli effetti collaterali non sono adeguatamente riportati. In conclusione, non vi sono certezze basate sull'evidenza riguardo la terapia ottimale della glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA, a causa delle piccole dimensioni e della qualità metodologica non ottimale degli RCT. Inoltre, vi è una scarsa definizione del



grado di funzione renale della popolazione analizzata, caratterizzata da un'elevata frequenza di eventi (popolazione ad alto rischio) e, pertanto, i risultati ottenuti appaiono di limitata applicabilità. Infatti, non è chiaro se vi sono vantaggi a lungo termine del trattamento nelle fasi precoci della malattia e nei pazienti a basso rischio di progressione.

### Terapia nella nefrite lupica

Una donna di 35 anni, riferisce incremento ponderale, comparsa di edemi palpebrali e alle caviglie. Gli esami di laboratorio evidenziano: Cr<sub>s</sub> 1.1 mg/dL, FG 68 mL/min, azotemia 37 mg/dL, proteine totali 4.7 g/dL, albumina 2.3 g/dL, colesterolo totale 254 mg/dL, trigliceridi 292 mg/dL, proteinuria 9 g/24 ore, sedimento urinario con leucociti ed eritrociti, presenza di anticorpi anti piastrine ed antigranulociti, C3 0.28 g/L, C4 0.04 g/L, ANA 15, anti ds-DNA >100 UL/m. La biopsia renale evidenzia una nefrite lupica proliferativa diffusa (IV classe). La paziente viene trattata con metilprednisolone 500 mg e.v. per 3 giorni consecutivi e ciclofosfamide 1.2 g e.v.; prosegue terapia con prednisone 60 mg/die per via orale.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 25 di RCT che analizzano vantaggi e svantaggi di diversi trattamenti in 915 partecipanti adulti e bambini con diagnosi biotica di nefrite lupica (NL) (classe III, IV, Vc e Vd WHO) (9). Gli *outcomes* considerati sono mortalità totale, ESRD, raddoppio della Cr<sub>s</sub>, stabilità o peggioramento della funzione renale, recidiva, infezioni maggiori e minori (*Herpes zoster*), insufficienza ovarica, tossicità midollare, tossicità vescicale, sviluppo di neoplasie, Cr<sub>s</sub> e clearance della creatinina, proteinuria della 24 ore. L'associazione ciclofosfamide e steroidi riduce il rischio di raddoppio della Cr<sub>s</sub> basale (4 RCT, 228 pazienti, RR 0.59, 95% IC da 0.40 a 0.88) rispetto agli steroidi, non ha impatto sulla mortalità (5 RCT, 226 pazienti, RR 0.98, 95% IC da 0.53 a 1.82) e aumenta il rischio di insufficienza ovarica. L'associazione azatioprina e steroidi riduce il rischio di mortalità globale rispetto agli steroidi (3 RCT, 78 pazienti, RR 0.60, 95% IC da 0.36 a 0.99), ma non influenza gli *outcomes* renali. L'associazione del micofenolato mofetile (MMF) e steroidi rispetto all'associazione ciclofosfamide e steroidi incrementa significativamente il rischio di recidiva (1 RCT, 42 pazienti, RR 2.98, IC 95% da 1.10 a 8.11). Non vi sono benefici con l'associazione del *plasma exchange*. Nessuna terapia aumenta il rischio di infezioni maggiori. Nonostante la qualità subottimale degli RCT (piccolo numero di pazienti, variabilità notevole del *follow-up*, disomogeneità del danno renale e delle classi istologiche), l'associazione ciclofosfamide (per via orale o e.v.) e steroidi sembra quella più accettabile nella terapia d'induzione. È difficile consigliare

l'uso di altri agenti, per la mancanza di dati e di un confronto diretto tra ciclofosfamide ed azatioprina, né è possibile raccomandare la dose ottimale di ciclofosfamide, che dovrebbe essere quella minima efficace e per il minor tempo possibile, al fine di ridurre la tossicità gonadica.

Nel 2007 è stata pubblicata una metanalisi (4 RCT, 268 pazienti), non contenuta nella *Renal Health Library*, che ha confrontato l'utilizzo del MMF (133 pazienti) rispetto alla ciclofosfamide (135 pazienti) in soggetti affetti da NF (238 soggetti con diagnosi biotica di NL in classe III/IV WHO e 30 soggetti V classe WHO), con funzione renale relativamente conservata (10). Il pooled RR di fallimento nell'indurre la remissione con il MMF rispetto alla ciclofosfamide (*outcome* primario), utilizzando un *fixed-effects model*, è 0.7 (IC 95% da 0.54 a 0.90; P=0.004). Il RR dell'*outcome* composito morte ed ESRD (*outcome* secondario) è 0.44 (IC 95% da 0.23 a 0.87; P=0.02). Gli Autori concludono che il MMF rispetto alla ciclofosfamide riduce il rischio di fallimento nell'induzione della remissione, può ridurre il rischio di morte o di ESRD; pertanto esso può essere considerato un agente di prima linea nella terapia d'induzione della NL. I limiti di questa metanalisi (piccolo numero e bassa qualità metodologica degli RCT, la scarsa generalizzabilità dei risultati ai soggetti con severa riduzione della funzione renale e con NL classe V WHO) inducono a considerarne con cautela i risultati nonostante la significatività statistica ed evidenziano la necessità di un RCT di maggiori dimensioni, alta qualità metodologica e con *follow-up* a lungo termine.

### Effetti della terapia con ormone della crescita sulla crescita staturale nei bambini

Un bambino di 3 anni presenta un difetto dello sviluppo pondero-staturale ed una sintomatologia caratterizzata da polidipsia, poliuria ed anoressia. Viene fatta diagnosi di insufficienza renale (FG 35 mL/min) secondaria a nefronoftisi. Il bambino inizia una terapia conservativa dell'insufficienza renale, mentre il ritardo staturale è trattato mediante ormone della crescita ricombinante (GHR) alla dose di 14 UL/m<sup>2</sup>/settimana.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 15 RCT che valuta benefici e svantaggi del trattamento con GHR rispetto al placebo/nessun trattamento o confrontando due diverse dosi del farmaco (28 UL/m<sup>2</sup>/settimana vs 14 UL/m<sup>2</sup>/settimana o 56 UL/m<sup>2</sup>/settimana vs 28 UL/m<sup>2</sup>/settimana), in 629 bambini con insufficienza renale cronica (IRC) in pre-dialisi, in dialisi o nel post-trapianto (11). Il *follow-up* è di 6 mesi-2.5 anni. L'*outcome* primario è la variazione dello *standard deviation score* (SDS) per l'altezza tra il gruppo trattato e il gruppo controllo; gli *outcomes* secondari sono

altezza finale, età ossea, qualità di vita, eventi avversi (ipertensione, episodi di rigetto, peggioramento della funzione del *graft*). Il trattamento con GHR determina un significativo incremento di SDS per l'altezza ad un anno (8 RCT, 317 pazienti, WMD 0.78, 95% IC da 0.52 a 1.04) e un significativo aumento della velocità d'incremento dell'altezza a 6 mesi e 1 anno. La frequenza degli effetti collaterali riportati è simile tra il gruppo trattato ed il gruppo controllo. Il *follow-up* è troppo breve per valutare la presenza di un aumento dell'altezza finale.

### Riduzione del rischio di ESRD con la dieta ipoproteica

Una donna di 35 anni è affetta da IRC secondaria a glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA con FG di 37 mL/min. Gli esami ematichimici evidenziano: Cr<sub>s</sub> 2 mg/dL, azotemia 98 mg/dL, potassio 5.7 mEq/L, bicarbonato 19 mEq/L, calcio 8.7 mg/dL, fosforo 5.8 mg/dL. Viene prescritta una dieta con introito proteico di 0.6 g/kg/die, supplementazione con calcio (1 g 2 volte al giorno) e bicarbonato di sodio (2 g al giorno).

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 8 RCT con 1524 partecipanti adulti affetti da IRC moderata-severa (soggetti diabetici esclusi): 763 pazienti ricevono una dieta con ridotto introito proteico (0.3-0.6 g/kg/die), 761 ricevono una dieta con introito proteico *standard* ( $\geq 0.8$  g/kg/die) per almeno 12 mesi (12). Gli *outcomes* misurati sono la mortalità da ogni causa e l'ESRD con necessità di emodialisi o dialisi peritoneale e/o trapianto renale. La dieta ipoproteica determina una riduzione del rischio di ESRD del 30% circa (8 RCT, 1524 pazienti, RR 0.69, 95% IC da 0.56 a 0.86).

### Trattamento dell'anemia con eritropoietina (EPO)

Un uomo di 67 anni è in trattamento con eritropoietina  $\beta$  (10000 UI, due volte a settimana) per anemia (emoglobina, Hb 8.9 g/dL) secondaria ad IRC. Dopo 4 mesi l'Hb è 13.4 g/dL; il paziente riferisce uno scarso controllo della pressione arteriosa, ma un notevole miglioramento del senso di benessere fisico. Il medico riduce, pertanto, la dose e la frequenza di somministrazione dell'eritropoietina  $\beta$  (10000 UI ogni 15 giorni).

Nella *Renal Health Library* vi sono 3 SR che analizzano l'efficacia della terapia con EPO. Una SR di 22 RCT con 3707 partecipanti, analizza benefici e svantaggi di bassi ed alti target di Hb in pazienti con anemia ed IRC, in base alla funzione renale (pre-dialisi o dialisi), modalità dialitica (emodialisi, ED; dialisi peritoneale, DP), presenza/assenza di malattia cardiovascolare, dose, durata del trattamento dell'anemia e supplementazione con ferro (13). Gli *outcomes* considerati sono mortalità globale e morbilità cardiovas-

colare (infarto del miocardio fatale e non fatale, morte improvvisa, *stroke*, eventi cardiovascolari seri, indice di massa e di volume ventricolare sinistro, trombosi dell'accesso vascolare), ipertensione arteriosa (numero di pazienti con uno o più episodi di ipertensione arteriosa, pressione arteriosa sistolica, PAS; pressione arteriosa diastolica, PAD; e pressione arteriosa media, MAP a fine trattamento), tossicità (convulsioni, iperpotassiemia, variazioni della dose di eparina in dialisi, numero di ospedalizzazioni, variazioni nella dose di EPO), qualità di vita, miglioramento cognitivo. Nei pazienti in pre-dialisi sono, inoltre, valutati gli *outcomes* renali (raddoppio della creatinina, ESRD, Cr<sub>s</sub>, *clearance* della creatinina). I livelli di Hb  $\geq 133$  g/L non sono associati ad una riduzione nel rischio di mortalità rispetto a quelli di 120 g/L, sia nei pazienti in dialisi (4 RCT, 2319 pazienti, RR 0.98, 95% IC da 0.73 a 1.32) sia in pre-dialisi (4 RCT, 464 pazienti, RR 1.05, 95% IC da 0.30 a 3.66). In questi ultimi si osserva una *clearance* della creatinina più bassa a fine trattamento nel *target* di Hb <120 g/L (3 RCT, 255 pazienti, MD -4.17, 95% IC da -6.33 a -2.02), senza significativa differenza nel rischio di ESRD. *Target* più bassi di Hb sono associati ad un rischio maggiore di convulsioni e a un ridotto rischio di episodi ipertensivi. Non ci sono differenze nel rischio di trombosi dell'accesso vascolare.

Un'altra SR di 15 RCT con 461 partecipanti, valuta i benefici della terapia con EPO, rispetto al placebo/nessun trattamento, in pazienti con anemia secondaria ad IRC in pre-dialisi, indipendentemente dalla dose e dalla modalità di somministrazione (14). Gli *outcomes* sono misure di progressione del danno renale (ESRD, modifiche del FG e della Cr<sub>s</sub>), correzione dell'anemia, misure di qualità di vita, ipertensione arteriosa ed altri eventi avversi (convulsioni, problemi dell'accesso vascolare), mortalità. I risultati indicano un notevole miglioramento dell'Hb (15 RCT, 461 pazienti, WMD 1.82 g/dL, 95% IC da 1.35 a 2.28), qualità di vita e capacità di esercizio fisico. Non è ancora chiaro se la terapia con EPO abbia effetti sulla progressione della malattia renale e se possa ritardare l'inizio del trattamento dialitico.

La terza SR di 11 RCT con 719 partecipanti, valuta gli effetti di differenti frequenze e vie di somministrazione (sottocute rispetto a e.v.) di EPO nei pazienti in dialisi (ED rispetto a DP) (15). Gli *outcomes* sono correzione dell'anemia, ipertensione arteriosa, qualità di vita, dose di EPO richiesta, eventi avversi e mortalità. Non vi sono differenze nel mantenere il *target* di Hb tra somministrazione mono- e bi-settimanale (1 RCT, 20 pazienti, RR 1.00, 95% IC da 0.42 a 2.40) e mono- e trisettimanale (3 RCT, SMD -0.31, 95% IC da -0.67 a 0.06); non ci sono differenze di Hb media dopo 12 settimane di terapia tra i pazienti in DP rispetto a quel-

li in HD (2 RCT, WMD -0.21 g/dL, 95% IC da -0.98 a 0.56). Non vi sono differenze nella frequenza di eventi avversi.

### Effetti degli ACE-i e degli ARAll nella Nefropatia diabetica

Una donna di 62 anni è affetta da diabete mellito di tipo II da 8 anni, in trattamento insulinico. La pressione arteriosa è 160/100 mmHg. Gli esami biochimici evidenziano  $Cr_s$  1 mg/dL, FG 60 mL/min, proteinuria 500 mg/24 ore. L'elettrocardiogramma mostra ipertrofia ventricolare sinistra ed anomalie della ripolarizzazione. L'ecocardiografia evidenzia ipertrofia eccentrica del ventricolo sinistro e normale frazione d'eiezione. La paziente inizia terapia con 5 mg/die di ramipril.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 49 RCT con 12067 partecipanti, che confrontano, rispetto al placebo/nessun trattamento o tra essi, gli ACE-i e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARAll) in pazienti con nefropatia diabetica in qualunque stadio (16). Gli *outcomes* sono mortalità da ogni causa, ESRD, raddoppio della  $Cr_s$ , progressione da macro- a macroalbuminuria, regressione da macro- a microalbuminuria, effetti collaterali dei farmaci (tosse, cefalea, iperpotassiemia, impotenza). Non ci sono differenze significative nel rischio di mortalità da ogni causa nel confronto ACE-i vs placebo/nessun trattamento (21 RCT, 7295 pazienti, RR 0.91, 95% IC da 0.71 a 1.17) e ARAll vs placebo/nessun trattamento (5 RCT, 3409 pazienti, RR 0.99, 95% IC da 0.85 a 1.17). Un'indagine di sottogruppo dimostra che gli ACE-i, alla massima dose tollerata, rispetto al placebo/nessun trattamento, determinano una significativa riduzione della mortalità (5 RCT, 2034 pazienti, RR 0.78, 95% IC da 0.61 a 0.98). Gli effetti degli ACE-i e degli ARAll sugli *outcomes* renali "surrogati" (regressione da macro- a micro- e da micro- a normoalbuminuria) e "hard" (ESRD, raddoppio della  $Cr_s$ ) sono sovrapponibili. Le indagini di sottogruppo, possibili solo per gli studi con ACE-i vs placebo, dimostrano che gli effetti degli ACE-i su tutti gli *outcomes* analizzati non sono influenzati dallo stadio della nefropatia diabetica, tipo di diabete, grado di ipertensione arteriosa e durata del trattamento. Non è stato possibile ottenere delle stime attendibili della differenza di effetto tra ACE-i ed ARAll, a causa delle piccole dimensioni campionarie degli studi che confrontano direttamente i due farmaci.

Un'altra SR di 16 RCT con 7603 partecipanti, valuta gli effetti dei farmaci antipertensivi (ACE-i vs placebo, calcio-antagonisti o altri farmaci) in soggetti

diabetici, normotesi con normoalbuminuria (<30 mg/die) (17). Gli ACE-i hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di sviluppo di microalbuminuria (6 RCT, 3840 pazienti, RR 0.60, 95% IC da 0.43 a 0.84) ma non del raddoppio della creatinina (3 RCT, 2683 pazienti, RR 0.81, 95% IC da 0.24 a 2.71) e della mortalità (4 RCT, 3284 pazienti, RR 0.81, 95% IC da 0.64 a 1.03). L'effetto sembra essere indipendente dalla pressione arteriosa, dalla funzione renale e dal tipo di diabete, ma ciò richiede una conferma attraverso una meta-analisi dei dati individuali dei pazienti.

### Infezioni delle vie urinarie

Una donna di 37 anni lamenta dolore sovrapubico, dolore e bruciore durante la minzione; riferisce sporadici episodi pregressi di infezioni delle vie urinarie. Esegue un'urinocultura ed inizia una terapia antibiotica con ciprofloxacina 250 mg 2 volte al giorno, per 7 giorni. L'urinocultura evidenzia un'infezione da *Escherichia Coli* con una carica batterica >10000 UFC/mL.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 13 RCT con 1435 partecipanti, che valuta la durata ottimale della terapia antibiotica per le infezioni non complicate delle basse vie urinarie nelle donne anziane (età >60 anni) (18). Gli *outcomes* sono persistenza dei sintomi urinari, stato mentale e funzionale, incidenza di nuovi sintomi di cistite, sviluppo di pielonefrite o sepsi, mortalità a lungo termine da ogni causa o connessa all'infezione, eventi avversi, interruzione del trattamento, qualità di vita, *compliance* del paziente, persistenza e ricorrenza dell'infezione. I *trials* sono di bassa qualità metodologica. Il tasso di batteriuria persistente 2 settimane dopo il trattamento è migliore nella terapia di 7-14 giorni rispetto alla dose singola (3 RCT, 453 pazienti, RR 1.05, 95% IC da 0.49 a 2.25); la terapia con una singola dose di antibiotico è meno efficace ma meglio accettata dal paziente.

Una SR di 32 RCT con 9605 partecipanti, confronta l'efficacia della terapia antibiotica orale di 3 giorni con la terapia di 5 giorni o più nelle infezioni delle vie urinarie non complicate in donne non gravide con età compresa tra 18 e 65 anni (19). Non vi sono differenze nella persistenza o ricorrenza della sintomatologia urinaria a breve (24 RCT, 8752 pazienti, RR 1.06, 95% IC da 0.88 a 1.28) e a lungo termine (8 RCT, 3141 pazienti, RR 1.09, 95% IC da 0.94 a 1.27) tra la terapia antibiotica di 3 giorni e di 5-10 giorni; la terapia di 5-10 giorni è più efficace, nonostante la maggiore frequenza di effetti collaterali, nell'ottenere la negativizzazione dell'urinocultura.



Una SR di 11 RCT e quasi-RCT confronta l'efficacia e la sicurezza di due o più differenti chinolonici somministrati per via orale e per lo stesso periodo di tempo in 7535 donne non gravide, con età >16 anni e con cistite acuta, sintomatica e con urinocultura positiva, non complicata (20). Non vi sono differenze nell'efficacia clinica e batteriologica tra i diversi chinolonici.

## TEST DI VERIFICA

### 1) Le revisioni sistematiche sono:

- a. Registri di studi randomizzati e controllati
- b. Progetti di ricerca clinica che analizzano e sintetizzano tutti gli studi di uno stesso tipo riguardanti uno specifico quesito di ricerca
- c. Studi di intervento
- d. Meta-analisi
- e. Una indagine statistica che consente di cumulare i risultati di più studi.

### 2) La meta-analisi è:

- a. Una revisione sistematica della letteratura
- b. Una meta-regressione
- c. Una indagine statistica che consente di cumulare i risultati di singoli studi in maniera pesata, considerando la dimensione campionaria ed il numero di eventi
- d. Una indagine statistica basata sull'analisi di dati individuali
- e. Una indagine statistica basata su confronti indiretti.

### 3) Nella terapia della nefrite lupica:

- a. L'associazione di ciclofosfamide e steroidi riduce la mortalità rispetto agli steroidi
- b. L'associazione di ciclofosfamide e steroidi riduce il rischio di insufficienza ovarica rispetto agli altri farmaci
- c. L'associazione di azatioprina e steroidi influenza gli *outcomes* renali ma non riduce il rischio di mortalità globale rispetto agli steroidi
- d. L'associazione tra ciclofosfamide e steroidi riduce il rischio di raddoppio della  $Cr_s$  basale rispetto agli steroidi, non ha impatto sulla mortalità ed aumenta il rischio di insufficienza ovarica
- e. L'associazione del *plasma exchange* aumenta l'efficacia della ciclofosfamide.

## REVISIONI SISTEMATICHE IN DIALISI (Tab. II)

### Membrane dialitiche nell'insufficienza renale acuta

Una donna di 57 anni, affetta da grave artrosi poli-distribuita, è sottoposta ad intervento chirurgico per posizionamento di protesi d'anca. Dopo l'intervento, la paziente sviluppa un'insufficienza renale acuta (IRA) su base ischemica e viene, pertanto, trasferita presso l'unità di terapia intensiva, dove pratica trattamento emodialitico intermittente con una membrana per dialisi sintetica (polisulfone).

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 13 RCT con 1202 partecipanti, che confrontano membrane cellulose, bioincompatibili (cuprophan e acetato di cellulosa) con membrane sintetiche, biocompatibili (polisulfone, poliacrilonitrile, polimetilmetacrilato) in pazienti adulti, ospedalizzati, con IRA e stabilità emodinamica (21). L'*outcome* primario è la mortalità, l'*outcome* secondario è il recupero della funzione renale (interruzione del trattamento dialitico). I risultati non dimostrano una differenza di mortalità e recupero della funzione renale (9 RCT, 1038 pazienti, RR 1.09, 95% IC da 0.90 a 1.31) tra i due tipi di membrane.

### Terapia d'emergenza dell'iperpotassiemia

Un uomo di 69 anni si reca in ospedale per astenia marcata ed aritmie. Gli esami ematochimici evidenziano  $Cr_s$  di 3.7 mg/dL (FG 12 mL/min) e potassiemia di 7.9 mEq/L; l'elettrocardiogramma mostra un'onda T alta ed appuntita. Il paziente è trattato con 10 mL di calcio gluconato al 10% e.v. e poi con 250 mL di soluzione glucosata al 5% e 6 U di insulina rapida e.v.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 12 RCT (8 crossover e 4 a gruppi paralleli) sulla terapia d'emergenza dell'iperpotassiemia (calcio, insulina, bicarbonato, beta-2-agonisti, resine a scambio ionico e dialisi confrontati con il placebo o tra essi) in soggetti adulti e bambini; la maggior parte degli studi include pazienti con ESRD (22). Gli *outcomes* considerati, entro le prime 6 ore dall'intervento, sono le concentrazioni plasmatiche o sieriche di potassio, le aritmie e le anomalie elettrocardiografiche, gli effetti collaterali e la mortalità. Molti RCT sono di piccole dimensioni e non tutti i gruppi d'intervento hanno dati sufficienti per effettuare la meta-analisi. I beta-agonisti, per via inalatoria o nebulizzati, e le soluzioni di insulina e glucosio e.v. sono efficaci nel ridurre rapidamente la potassiemia; la loro associazione risulta ancora più efficace. I risultati sul bicarbonato e.v. sono discordanti, le resine non sono efficaci entro 4 ore, la dialisi è efficace. Non ci sono studi sul calcio e.v.; nonostante ciò, il suo utilizzo è raccomandato in presenza di aritmie o anomalie elettrocardiografiche.

**TABELLA II - PRINCIPALI REVISIONI SISTEMATICHE DEL "COCHRANE RENAL GROUP" NEL CAMPO DEL TRATTAMENTO SOSTITUTIVO DIALITICO**

| Quesito  | Revisione sistematica         | Commento   | Raccomandazione   |
|--|-------------------------------|--|---|
| Efficacia delle membrane biocompatibili sulla mortalità e sul recupero della funzione renale.    | Alonso et al. 2005 (20)       | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | Nessuna raccomandazione.  |
| Terapia d'emergenza dell'iperpotassiemia.  | Mahoney et al. 2005 (21)      | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | I beta-agonisti, insulina + glucosio e la dialisi sono efficaci. Le resine non sono efficaci nelle prime ore.   |
| Efficacia delle tecniche dialitiche convettive rispetto alle diffusive.                          | Rabindranath et al. 2006 (22) | Pochi RCT, qualità metodologica subottimale.                 | Nessuna raccomandazione.  |
| Effetti delle statine sul colesterolo e sulla mortalità.   | Navaneethan et al. 2004 (23)  | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | Le statine riducono i livelli di colesterolo; l'impatto sulla mortalità e gli effetti collaterali non sono chiari.  |
| Frequenza ottimale della somministrazione di EPO in dialisi.                                     | Cody et al. 2005 (14)         | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | Nessuna differenza tra somministrazione mono- bi- e trisettimanale.   |
| Effetti di diversi <i>target</i> di Hb sulla mortalità e qualità di vita.                        | Strippoli et al. 2006 (12)    | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | Alti livelli di Hb non riducono la mortalità rispetto a bassi livelli.  |
| Prevenzione dell'osteopatia uremica da IPS con i calcimimetici.                                  | Strippoli et al. 2006 (24)    | Qualità metodologica subottimale.                            | Nessuna raccomandazione.  |
| Efficacia della DP rispetto all'emodialisi.  | Vale et al. 2004 (25)         | Un RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale.    | Nessuna raccomandazione.  |
| Prevenzione delle peritoniti nei pazienti in dialisi peritoneale:<br>1) strategie antimicrobiche | Strippoli et al. 2004 (26)    | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | La muropicina (via nasale) e gli antibiotici (via orale) riducono le infezioni dell' <i>exit-site</i> e del tunnel. La profilassi perioperatoria (via endovenosa) riduce solo gli episodi di peritonite precoce. La nistatina previene le peritoniti da Candida. La disinfezione topica non previene peritoniti, infezioni dell' <i>exit-site</i> e tunnel. |
| 2) strategie correlate al catetere   | Strippoli et al. 2004 (27)    | Pochi RCT, pochi pazienti, qualità metodologica subottimale. | Nessuna raccomandazione.  |
| 3) sistemi di connessione  | Daly et al. 2001 (28)         | Qualità metodologica subottimale.                            | I sistemi a Y e a doppia sacca riducono il rischio di peritoniti.   |

EPO: eritropoietina; Hb: emoglobina; IPS: iperparatiroidismo secondario; DP: dialisi peritoneale.

### Efficacia delle tecniche emodialitiche convettive

Un uomo di 67 anni è affetto da diabete mellito di tipo II, vasculopatia polidistrettuale ed IRC in trattamento emodialitico (bicarbonato-dialisi) trisettimanale. Per la presenza di numerosi episodi di ipotensione correlati alla dialisi, causa di interruzione precoce della seduta dialitica, si decide di modificare la modalità di dialisi, ricorrendo all'*acetate-free biofiltration* (AFB).

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 20 RCT con

657 pazienti che confrontano l'efficacia delle tecniche dialitiche convettive (emofiltrazione, HF; emodiafiltrazione, HDF; AFB) con le tecniche diffusive (23). Gli *outcomes* considerati sono mortalità da ogni causa, ipotensione, sintomi durante o dopo la seduta dialitica, numero di dialisi con sintomi avversi, numero di dialisi interrotte precocemente, misure della qualità di vita, numero e durata delle ospedalizzazioni, modifiche della modalità dialitica, adeguatezza dialitica, pressione arteriosa alla fine del trattamento, numero di pazien-

ti con complicanze correlate all'amilode, livelli di  $\beta$ -2-microglobulina alla fine del trattamento. I risultati indicano che le metodiche convettive non differiscono significativamente dalle diffuse per mortalità (6 RCT, 388 pazienti, RR 1.68, 95% IC da 0.23 a 12.13), ipotensione correlata alla dialisi, numero di ospedalizzazioni/anno, adeguatezza dialitica. Non vi sono dati riguardanti gli altri *outcomes*. A causa della scarsa numerosità degli studi, della brevità del *follow-up* e della bassa qualità metodologica, la revisione non è stata in grado di dimostrare vantaggi clinicamente importanti delle tecniche dialitiche convettive.

### Terapia con statine

Una donna di 57 anni, affetta da ESRD, è in terapia sostitutiva mediante DP da 8 mesi. Gli esami biochimici evidenziano elevati livelli sierici di colesterolo totale (270 mg/dL), colesterolo LDL (177 mg/dL), trigliceridi (280 mg/dL) e bassi livelli velli di colesterolo HDL (37 mg/dL). Dopo 4 mesi di terapia dietetica, con scarsi risultati sull'assetto lipidico, la donna inizia terapia farmacologica con 20 mg/die di atorvastatina.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 6 RCT con 357 partecipanti adulti ed un *follow-up* di 12-24 settimane, che valuta i benefici e gli svantaggi degli inibitori dell'HMG CoA reduttasi (statine) rispetto al placebo/nessun trattamento o ad altri agenti ipolipemizzanti, in pazienti con ESRD in DP ed ED da almeno 6 mesi, diabetici e non (24). Gli *outcomes* considerati sono i livelli sierici di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi, gli indici di funzione epatica, la mortalità cardiovascolare, cerebrovascolare e da tutte le cause, il tasso di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, gli eventi avversi (elevati livelli degli enzimi epatici, della *creatinin* fosfochinasi, raddomolisi, sospensione del farmaco). I livelli medi di colesterolo totale (5 RCT, 357 pazienti, WMD -53.74 mg/dL, 95% IC da -66.95 a -40.54), LDL (5 RCT, 357 pazienti, WMD -55.40 mg/dL, 95% IC da -69.90 a -40.90) e trigliceridi (5 RCT, 357 pazienti, WMD -33.72 mg/dL, 95% IC da -54.16 a -13.28) diminuiscono significativamente con le statine rispetto al placebo in tutti i pazienti; la riduzione dei trigliceridi è significativa nei pazienti in DP, ma non nei pazienti in ED; i livelli medi di colesterolo HDL aumentano significativamente con le statine nei pazienti in ED ma non in DP. In conclusione, come nella popolazione generale, le statine usate per 12 settimane riducono i livelli di colesterolo nei pazienti in dialisi, ma gli effetti sugli eventi cardiovascolari, cerebrovascolari e sulla mortalità sono ancora poco chiari, a causa della breve durata degli studi; anche la sicurezza e la frequenza di eventi avversi devono essere valutati in maniera adeguata.

### Efficacia dei calciomimetici nell'iperparatiroidismo secondario

Un uomo di 63 anni, in trattamento emodialitico da 9 anni, presenta iperparatiroidismo secondario (IPS): paratormone intatto (PTHi) 568 pg/dL, calcio 9.5 mg/dL, fosforo 5.6 mg/dL, prodotto calcio-fosforo 53, fosfatasi alcalina 671 U/L. Dopo tre mesi di trattamento con calcitriolo 0.5-1  $\mu$ g per tre volte a settimana i livelli del PTHi sono ancora elevati (489 pg/mL). Si associa cinacalcet 30-60 mg al giorno e dopo 8 mesi si osserva un notevole miglioramento dei livelli di PTHi (118 pg/dL), calcio (8.2 mg/dL), fosforo (3.7 mg/dL) e fosfatasi alcalina (280 U/L).

Nella *Renal Health Library* è presente una SR di 8 RCT con 1429 partecipanti, sull'efficacia dei calciomimetici (*cinacalcet*) confrontati con il placebo/nessun trattamento nella prevenzione dell'osteopatia uremica da IPS (25). In tutti gli studi, i soggetti ricevono, in maniera non randomizzata, vitamina D e chelanti del fosforo (co-interventi), senza differenze significative tra i gruppi. Gli *outcomes* considerati, in un *follow-up* di 3-26 settimane, sono mortalità globale, riduzione di almeno il 30% dei livelli di PTH, fratture, ipocalcemia, nausea, vomito, dispnea, debolezza muscolare, paratiroidectomia, cefalea, parestesie, dolore addominale, diarrea, osteodistrofia uremica, istomorfometria ossea, livelli di PTH, calcio sierico, fosforo sierico e prodotto calcio-fosforo alla fine del trattamento. I calciomimetici non riducono significativamente il rischio di mortalità globale, infezioni delle alte vie respiratorie, paratiroidectomia, cefalea, dolore addominale ed osteodistrofia uremica e non aumentano il rischio di ipocalcemia, nausea, dispnea, astenia, debolezza muscolare, parestesia e diarrea. Non sono riportati episodi di fratture e dati istomorfometrici. Si osserva una riduzione  $\geq$ 30% dei livelli di PTH (5 RCT, 1285 pazienti, RR 0.75, 95% IC da 0.30 a 1.88), una riduzione di calcio, fosforo e prodotto calcio-fosforo a fine trattamento e del rischio di ipotensione. In conclusione, i calciomimetici, già adottati nella pratica clinica per il trattamento dell'IPS nei pazienti in dialisi, sono un intervento terapeutico potenzialmente importante ma la loro efficacia, tollerabilità e il ruolo nella patologia ossea ad alto *turnover* non sono ben noti. Inoltre, mancano dati sull'impatto dei calciomimetici sugli *outcomes* clinici "hard" (fratture, morbilità cardiovascolare, mortalità).

### Efficacia della Dialisi peritoneale rispetto all'Emodialisi

Un uomo di 67 anni è affetto da 1 IRC in V stadio (FG 9 mL/min) secondaria a glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA; lamenta dispnea nonostante la terapia diuretica e normali valori ematici di Hb (12.3

g/dL) e bicarbonato (23 mEq/L). Il medico lo informa sulla necessità di iniziare il trattamento sostitutivo dialitico e gli illustra le due modalità dialitiche (DP ed ED) con i rispettivi vantaggi e svantaggi, lasciando al paziente stesso la scelta, non essendoci condizioni cliniche (intervento di chirurgia addominale, ascite, reni policistici, difficoltà nel creare un accesso vascolare) tali da condizionare la scelta terapeutica.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 1 RCT che valuta i benefici e gli svantaggi della DP rispetto all'ED per il trattamento di soggetti adulti con IRC (26). Gli *outcomes* sono mortalità globale e da cause specifiche, indici biochimici di malattia renale (Hb, potassio, calcio, fosforo, PTH, albumina, fosfatasi alcalina), segni radiologici ed istopatologici di malattia ossea, qualità di vita, fallimento della tecnica, Kt/V, *Protein Catabolic Rate*, PAS, PAD e PAM, tasso di ospedalizzazione, preferenza del paziente, costi. È stato identificato un solo RCT con 38 partecipanti, pubblicato in forma di *abstract*, i cui risultati indicano che non c'è differenza di mortalità a 5 anni (RR 0.50, 95% IC da 0.21 a 1.22) e di misure di qualità di vita a 2 anni tra CAPD ed ED.

### Prevenzione delle peritoniti

Uomo di 53 anni, affetto da IRC (FG di 12 mL/min) secondaria a glomerulonefrite membranosa, viene sottoposto ad intervento di posizionamento di catetere di *Tenckhoff* per iniziare la dialisi peritoneale. Pratica profilassi antibiotica con ceftazidima 1 g due volte al giorno e.v., prima dell'inserzione del catetere e per 4 giorni successivi all'intervento.

Nella *Renal Health Library* vi sono tre SR di RCT che valutano l'utilizzo di strategie antimicrobiche e strategie correlate al catetere per la prevenzione delle peritoniti in DP.

La prima SR di 19 RCT con 1949 pazienti valuta l'efficacia delle strategie antimicrobiche nella prevenzione delle peritoniti in adulti e bambini in DP, confrontando tra essi o con il placebo/nessun trattamento, gli antibiotici per via orale o nasale, vaccini antistafilococco, disinfettanti topici dell'*exit-site*, profilassi pre-intervento e.v., sistemi germicidi per i dispositivi di connessione, agenti antifungini (27). Gli *outcomes* considerati sono peritoniti, recidive di peritoniti, morte dovuta a peritoniti e per ogni causa, infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*, rimozione o sostituzione del catetere, fallimento della tecnica, tossicità degli antibiotici e tempo di insorgenza della prima peritonite. La profilassi per via orale riduce significativamente il rischio di infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel* (2 RCT, 31 pazienti, RR 0.29, 95% IC da 0.09 a 0.97); la muropicina per via nasale riduce significativamente il tasso di infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel* in confronto al placebo (1 RCT,

2716 paziente/mese, RR 0.58, 95% IC da 0.40 a 0.85) e il *carriage* nasale di Stafilococco aureo. L'uso di antibiotici e.v. nella fase peri-operatoria riduce significativamente il rischio di peritonite precoce (entro un mese dal posizionamento del catetere) rispetto a nessun trattamento (4 RCT, 335 pazienti, RR 0.35, 95% IC da 0.15 a 0.80), ma non il rischio di infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel* (3 RCT, 114 pazienti, RR 0.32, 95% IC da 0.02 a 4.81). La disinfezione topica dell'*exit-site*, camere germicide applicate alla connessione ed il vaccino antistafilococco *Staphypan Berna* non riducono il rischio di peritoniti, infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*, di rimozione del catetere e di mortalità per tutte le cause, ad eccezione di un singolo RCT con nistatina orale, che dimostra una significativa riduzione del rischio di peritoniti da *Candida*.

La seconda SR di 17 RCT con un totale di 1089 pazienti, valuta l'utilizzo di diverse strategie correlate al catetere (tecniche chirurgiche di inserzione [laparoscopia, laparotomia, inserzione standard, marsupializzazione, inserzione laterale, inserzione sulla linea mediana], tipo di catetere [diritto, *coiled*, a singola cuffia, a doppia cuffia], tecniche di immobilizzazione, periodo di *break-in*) (28). Gli *outcomes* misurati sono peritoniti, recidiva di peritonite, morte dovuta a peritonite, infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*, rimozione/sostituzione del catetere, fallimento della tecnica, tempo di insorgenza della prima peritonite. I risultati indicano che nessuna strategia ha impatto sul rischio di peritoniti, infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*.

La terza SR di 12 RCT con 991 partecipanti, analizza l'efficacia di sistemi di connessione a Y e a doppia sacca rispetto a quelli *standard* nel prevenire le peritoniti in pazienti di ogni età in DP (29). I risultati indicano che i sistemi a Y e a doppia sacca sono superiori rispetto al sistema convenzionale nel ridurre il rischio di peritoniti (7 RCT, 485 pazienti, RR 0.64, 95% IC da 0.53 a 0.77).

### TEST DI VERIFICA

#### 4) Le tecniche emodialitiche convettive:

- Non differiscono significativamente dalle diffusive per mortalità, ipotensione correlata alla dialisi, ospedalizzazioni ed adeguatezza dialitica
- Riducono significativamente la mortalità rispetto a quelle diffusive
- Migliorano l'adeguatezza dialitica ma non riducono la mortalità rispetto a quelle diffusive
- Riducono significativamente il rischio di ipotensione correlata alla dialisi e di ospedalizzazioni rispetto a quelle diffusive



e. Differiscono significativamente dalle diffuse per tutti gli *outcomes* considerati.

**5) Nella terapia dell'IPS, i calciomimetici rispetto al placebo:**

- a. Non riducono significativamente il rischio di mortalità globale, paratiroidectomia ed osteopatia uremica
- b. Riducono significativamente il rischio di mortalità ma non di paratiroidectomia ed osteopatia uremica
- c. Aumentano il rischio di ipocalcemia, diarrea e nausea
- d. Determinano una riduzione <30% dei livelli di PTH
- e. Determinano una riduzione >60% dei livelli di PTH.

**6) Nella prevenzione delle peritoniti nei pazienti in dialisi peritoneale:**

- a. La profilassi per via orale non riduce il rischio di infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*
- b. L'uso di antibiotici e.v. non riduce il rischio di peritonite entro un mese dal posizionamento del catetere
- c. Il posizionamento del catetere mediante laparoscopia riduce il rischio di peritonite rispetto al posizionamento mediante laparotomia
- d. Nessuna strategia correlata al catetere influenza il rischio di peritoniti, infezioni dell'*exit-site* e del *tunnel*
- e. I sistemi a Y e a doppia sacca non riducono in maniera significativa il rischio di peritoniti rispetto al sistema convenzionale.

**REVISIONI SISTEMATICHE IN AMBITO DI TRAPIANTO DI RENE (Tab. III)**

**Prevenzione della malattia da CMV**

Un paziente di 52 anni riceve un trapianto di rene da donatore cadavere. Le IgG anti citomegalovirus (CMV) sono 21 UI/mL, le IgM sono negative. Pratica terapia immunosoppressiva di induzione con basiliximab e con metilprednisolone. Dopo 24 ore, inizia terapia con ciclosporina. Il DNA del CMV (PCR quantitativa) è <600 copie/mL durante il 1° mese del post-trapianto, mentre al 36° giorno si osservano 8600 copie/mL. L'esame emocromocitometrico e gli enzimi epatici sono normali, il paziente non è febbrile e non vi è alcun segno di danno d'organo. Assume, quindi, valganciclovir: 900 mg x 2/die per via orale per 21 giorni e poi 450 mg/die per via orale per 14 giorni.

Nella *Renal Health Library* vi sono due SR di RCT

riguardanti la prevenzione dell'infezione da CMV nei riceventi di trapianto d'organo solido.

Una SR di 32 RCT con 3737 partecipanti, valuta l'efficacia dei farmaci antivirali (*aciclovir*, *ganciclovir* o *valaciclovir*) nella prevenzione della malattia da CMV e della morte precoce nei riceventi di trapianto d'organo solido indipendentemente dallo stato sierologico per CMV pre-trapianto (30). Gli *outcomes* primari sono malattia da CMV e morte per tutte le cause e per malattia da CMV; i secondari sono incidenza di infezioni sintomatiche ed asintomatiche da CMV, rigetto acuto, perdita del *graft*, morte dovuta alla malattia da CMV, infezioni opportunistiche, tempo di insorgenza della malattia, effetti collaterali (nefrotossicità, soppressione midollare, sviluppo di ceppi CMV resistenti). La profilassi con i farmaci antivirali riduce significativamente il rischio di malattia (19 RCT, 1981 pazienti, RR 0.42, 95% IC da 0.34 a 1.52) ed infezione da CMV (17 RCT, 1786 pazienti, RR 0.61, 95% IC da 0.48 a 0.77), di infezione da *herpes simplex*, *herpes zoster*, batteri e protozoi, mortalità globale (17 RCT, 1838 pazienti, RR 0.63, 95% IC da 0.43 a 0.92) e malattia da CMV. Non vi è riduzione del rischio di rigetto acuto, perdita del *graft* ed infezioni fungine. Non ci sono conclusioni per i riceventi CMV negativi di organi negativi. Il *valganciclovir* e il *ganciclovir* e.v. sono efficaci quanto il *ganciclovir* per via orale. Gli Autori concludono che la profilassi con farmaci antivirali dovrebbe essere usata nei riceventi CMV positivi e nei riceventi CMV negativi di organi CMV positivi.

La seconda SR di 10 RCT con 476 pazienti, valuta l'efficacia della terapia "pre-emptive", rispetto al placebo/terapia *standard* e alla profilassi antivirale, nei pazienti che sviluppano viremia da CMV, nel prevenire la malattia da CMV, la mortalità e gli effetti indiretti dell'infezione da CMV (rigetto acuto, perdita del *graft*, infezioni opportunistiche) (31). Il *follow-up* è di 3-18 mesi. La terapia "pre-emptive" riduce significativamente il rischio di malattia da CMV (6 RCT, 288 pazienti, RR 0.29 95% IC da 0.11 a 0.80), senza differenza tra preparazioni per via orale o e.v. di *ganciclovir*, ma non il rischio di rigetto acuto (3 RCT, 185 pazienti, RR 1.06, 95% IC da 0.64 a 1.76), mortalità (2 RCT, 176 pazienti, RR 1.23, 95% IC da 0.35 a 4.30), perdita del *graft*, leucopenia o anomalie della funzione renale. Tra la terapia "pre-emptive" e la profilassi antivirale non vi è differenza significativa nel rischio di malattia da CMV (3 RCT, 151 pazienti, RR 0.42, 95% IC da 0.07 a 2.65), rigetto acuto, mortalità totale, perdita del *graft*, alterazioni della funzione renale e sintomi neurologici, mentre il rischio di leucopenia è ridotto con la terapia "pre-emptive". La terapia "pre-emptive", per la quale sono necessari test sensibili, specifici e rapidi per la rilevazione della viremia, riduce il rischio di malattia da CMV, costi, effetti collaterali, sviluppo di

TABELLA III - PRINCIPALI REVISIONI SISTEMATICHE DEL "COCHRANE RENAL GROUP" NEL CAMPO DEL TRAPIANTO RENALE

| Quesito   | Revisione sistematica      | Commento  | Raccomandazione  |
|---|----------------------------|---|--|
| Prevenzione della malattia da CMV:<br>1) farmaci antivirali                                       | Hodson et al. 2005 (29)    | Qualità metodologica subottimale.                       | La profilassi con farmaci antivirali riduce il rischio di infezione e malattia da CMV, e la mortalità.   |
| 2) terapia "pre-emptive"  | Strippoli et al. 2006 (30) | Pochi RCT e pazienti, qualità metodologica subottimale. | La terapia "pre-emptive" previene la malattia da CMV, ma non il rischio di mortalità e rigetto acuto.  |
| Terapia immunosoppressiva iniziale:<br>1) confronto tra tacrolimus e ciclosporina                 | Webster et al. 2005 (32)   | Qualità metodologica subottimale.                       | Il tacrolimus riduce la perdita del graft, ma aumenta il rischio di diabete mellito. Nessuna differenza per il rischio di infezioni e neoplasie. |
| 2) efficacia dei TOR-I  | Webster et al. 2006 (31)   | Qualità metodologica subottimale.                       | Nessun impatto sugli outcomes "hard".  |
| Interventi farmacologici per la prevenzione della malattia ossea in soggetti trapiantati di rene. | Palmer et al. 2007 (33)    | Pochi pazienti, qualità metodologica subottimale.       | Nessuna raccomandazione.   |

CMV: citomegalovirus; TOR-I: inibitori del target della rapamicina.

ceppi di CMV resistenti ed anomalie della risposta immunitaria farmaco-indotta; nonostante ciò, le evidenze sono ancora scarse e i benefici limitati rispetto alla profilassi antivirale.

### Terapia immunosoppressiva iniziale nei soggetti trapiantati di rene

Una donna di 47 anni riceve un trapianto di rene da donatore cadavere. La Cr<sub>s</sub> nell'immediato post-trapianto è 1.2 mg/dL con un FG di 47 mL/min. Viene iniziata terapia immunosoppressiva con metilprednisolone 16 mg/die, ciclosporina 150 mg, 2 volte al giorno ed everolimus 2.5 mg, 2 volte al giorno.

Nella *Renal Health Library* è presente una SR di 33 RCT con 7114 pazienti, che valuta l'efficacia degli inibitori del target della rapamicina (TOR-I), *sirolimus* ed *everolimus*, rispetto ad altri regimi terapeutici, usati in terapia immunosoppressiva iniziale in soggetti che ricevono il primo o un successivo trapianto di rene da donatore cadavere o vivente (32). Gli outcomes primari sono la mortalità e la perdita del graft da ogni causa e da cause specifiche; gli outcomes secondari sono l'incidenza di rigetto acuto, nefropatia cronica del trapianto, infezioni, infezioni da CMV, neoplasie, disordini linfoproliferativi del post-trapianto, funzione del graft, effetti collaterali del trattamento, rapporto costo-efficacia. I risultati indicano che quando i TOR-I vengono usati in sostituzione degli inibitori delle calcineurine (CNI) non c'è differenza per il rischio di rigetto acuto, la Cr<sub>s</sub> è inferiore (4 RCT, 255 pazienti, MD -18.31 µmol/L, 95% IC da -30.96 a -5.67) e c'è maggiore rischio di soppressione midollare. Quando i TOR-I sosti-

tuiscono gli antimetaboliti, il rischio di infezioni da CMV (7 RCT, 1489 pazienti, RR 0.49, 95% IC da 0.37 a 0.65) e di rigetto acuto (11 RCT, 3971 pazienti, RR 0.84, 95% IC da 0.71 a 0.99) è ridotto, ma aumenta il rischio di ipercolesterolemia (5 RCT, 2487 pazienti, RR 1.65, 95% IC da 1.32 a 2.06). Basse dosi di TOR-I vs alte dosi in combinazione con uguali dosi di CNI aumentano il rischio di rigetto acuto (10 RCT, 3175 pazienti, RR 1.23, 95% IC da 1.06 a 1.43), ma il FG calcolato è maggiore; basse dosi di TOR-I e dosi standard di CNI vs alte dosi di TOR-I e dosi ridotte di CNI riducono il rischio di rigetto acuto (8 RCT, 1396 pazienti, RR 0.67, 95% IC da 0.52 a 0.88) e il FG calcolato (5 RCT, 1018 pazienti, MD -9.46 ml/min, 95% IC da -12.16 a -6.76). Non ci sono differenze significative di mortalità, perdita del graft o rischio di neoplasie in nessun confronto. Il ruolo clinico dei TOR-I è incerto; gli effetti sugli outcomes "surrogati" riguardanti il paziente e la sopravvivenza del graft sono favorevoli per alcuni e sfavorevoli per altri, mentre non sono state dimostrate differenze significative per gli outcomes "hard".

Un'altra SR di 30 RCT con 4102 partecipanti, confronta il *tacrolimus* con la ciclosporina soluzione (Sandimmun) e microemulsione (Neoral), in associazione ad ogni combinazione di farmaci immunosoppressori, come terapia immunosoppressiva iniziale (33). I soggetti trattati con *tacrolimus* hanno un rischio inferiore di perdita del graft a 6 mesi (8 RCT, 1702 pazienti, RR 0.56, 95% IC da 0.36 a 0.86), fino a 3 anni, ma un rischio più alto di diabete mellito insulino-dipendente (11 RCT, 1956 pazienti, RR 1.86, 95% IC da 1.11 a 3.09), dispepsia, tremore, cefalea, diarrea

e vomito. I pazienti trattati con ciclosporina presentano un rischio maggiore di stipsi, ipertricosi ed ipertrofia gengivale. Non ci sono differenze, invece, per il rischio di infezioni e neoplasie. La meta-regressione mostra che l'effetto del *tacrolimus* sulla migliore sopravvivenza del graft si riduce in presenza di più elevate concentrazioni ematiche di *tacrolimus*.

### Terapia con difosfonati

Una donna di 54 anni riceve un trapianto di rene; la terapia immunosoppressiva iniziale comprende il metilprednisolone 16 mg/die, la ciclosporina 150 mg 2 volte al giorno ed il micofenolato mofetile 1 g 2 volte al giorno. La paziente effettua una mineralometria ossea che evidenzia una osteopenia; pertanto, il metilprednisolone viene ridotto a 5 mg/die e si introduce in terapia l'alendronato 70 mg 1 volta a settimana.

Nella *Renal Health Library* c'è una SR di 32 RCT con 1209 partecipanti, che confronta tra essi o con il placebo, differenti interventi farmacologici (difosfonati per via parenterale ed orale, vitamina D, calcitonina, terapia ormonale, fluoride, steroidi anabolizzanti) per il trattamento della malattia ossea nei soggetti con un trapianto di rene (34). L'*outcome* primario è il rischio di frattura in seguito al trapianto; gli *outcomes* secondari sono le variazioni della densità minerale ossea (Z score), basso turnover osseo (istomorfometria), rigetto acuto, Cr<sub>s</sub>, mortalità globale, tossicità legata ai farmaci. I risultati indicano che non ci sono differenze significative tra i trattamenti per il rischio di fratture (bifosfonati vs placebo/nessun trattamento: 5 RCT, 219 pazienti, RR 0.62, 95% IC da 0.33 a 1.19); i bifosfonati, gli analoghi della vitamina D e la calcitonina hanno effetti positivi sulla densità minerale ossea. Vi sono pochi dati sulla terapia ormonale, testosterone, estrogeni, fluoride e steroidi anabolizzanti. La mortalità globale e la tossicità da farmaci sono riportate con scarsa frequenza e non ci sono differenze significative tra i gruppi di trattamento. I *trials* individuati sono di scarsa qualità metodologica e non sono adeguatamente dimensionati per individuare una riduzione del rischio di fratture successive al trapianto.

### DISCUSSIONE

Nel campo della nefrologia, della dialisi e del trapianto di rene vi sono circa 8000 RCT, il cui numero è in progressiva crescita; anche il numero delle SR è in continuo aumento. Le SR rappresentano il metodo ottimale per sintetizzare i risultati degli RCT riguardanti uno specifico argomento e per renderli facilmente comprensibili al clinico che non ha raffinate competenze metodologiche per la lettura di un RCT e delle sue con-

clusioni. In questo tipo di studi, effettuati con una metodologia affinata negli anni da esperti del settore ed ormai utilizzata per migliaia di questi tipi di lavori di ricerca, si trovano tutti i trials, la valutazione della loro qualità metodologica, la meta-analisi e la meta-regressione con stime di rischio (RR e 95% IC calcolati con modelli di tipo random effects). Le SR rappresentano, pertanto, una buona ed affidabile sintesi di evidenze scientifiche, tant'è che sono state battezzate "*best available evidence*" (grado I dell'evidenza scientifica) e sono, pertanto, il primo posto in cui cercare informazioni utili per i processi decisionali. Per tale motivo, è importante la conoscenza e la lettura delle SR della *Cochrane Collaboration*. Se l'evidenza derivante dagli studi sperimentali è abbondante, le SR vengono adeguatamente utilizzate per la formulazione di Linee Guida. Solitamente il clinico alla ricerca di evidenze ricorre alla consultazione della rete telematica (internet). Altrettanto, spesso, fanno i pazienti, dimenticando che questa tipologia di ricerca difficilmente è in grado di individuare reali evidenze scientifiche. Di fronte ad un caso clinico è sicuramente più utile individuare lo studio randomizzato e, laddove ve ne siano molti, la SR di studi randomizzati relativa al quesito e ciò può essere fatto, oggi, agevolmente; infatti, le fonti di evidenza scientifica sono facilmente accessibili grazie alla disponibilità di sistemi informatici e all'utilizzo di banche dati (*Medline, Embase, registri sviluppati dalla Cochrane Collaboration*). In particolare, è possibile il libero accesso ad un aggiornato elenco dei trials clinici e delle SR prodotti in nefrologia, dialisi e trapianto attraverso la *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>). Molta strada è necessaria perché davvero si giunga ad un'epoca di "*evidence based nephrology*". Dall'esigenza della disponibilità di maggiori prove di evidenza in nefrologia, nasce l'impegno dei nefrologi a sintetizzare i risultati degli RCT, creando un ampio numero di studi di ricerca e revisioni sistematiche della letteratura, e a rendere le stesse disponibili grazie ai sistemi informatici e ai registri. Anche se per il singolo nefrologo conoscere i risultati di circa 8000 RCT pubblicati in nefrologia, dialisi e trapianto può apparire una impresa impossibile, dal punto di vista epidemiologico questo numero di RCT, la loro qualità metodologica e disponibilità in varie aree della nostra branca sono piuttosto scarsi. Pertanto, almeno laddove questi studi esistano, unitamente alle SR degli stessi, diffonderli ed utilizzarli rappresenta una fondamentale priorità.

**TEST DI VERIFICA****7) Nella prevenzione della malattia da CMV nei pazienti con un trapianto di rene:**

- a. La profilassi con i farmaci antivirali riduce significativamente il rischio di malattia da CMV e il rischio di rigetto acuto
- b. La terapia *pre-emptive* rispetto al placebo e alla profilassi antivirale riduce significativamente il rischio di malattia da CMV, ma non il rischio di rigetto acuto, mortalità e perdita del graft
- c. La terapia *pre-emptive* riduce il rischio di mortalità e perdita del graft, ma non il rischio di malattia da CMV
- d. Il *valganciclovir* e.v. è più efficace del *ganciclovir* e.v. e per via orale
- e. La terapia *pre-emptive* aumenta significativamente il rischio leucopenia rispetto alla profilassi antivirale.

**8) Nella terapia immunosoppressiva iniziale nei soggetti con un trapianto di rene:**

- a. I TOR-I, usati in sostituzione di CNI, riducono il rischio di soppressione midollare
- b. I TOR-I, usati in sostituzione degli antimetaboliti, riducono il rischio di ipercolesterolemia
- c. Quando i TOR-I sono usati in sostituzione di CNI, non c'è differenza per il rischio di rigetto acuto, ma aumenta il rischio di soppressione midollare
- d. Basse dosi di TOR-I vs alte dosi in associazione ad uguali dosi di CNI, riducono il rischio di rigetto acuto
- e. Basse dosi di TOR-I e dosi *standard* di CNI vs alte dosi di TOR-I e dosi ridotte di CNI aumentano il rischio di rigetto acuto.

**9) Nel trattamento della malattia ossea nei soggetti con un trapianto di rene:**

- a. I bifosfonati sono i farmaci più efficaci nel ridurre i rischi di fratture ossee in seguito al trapianto
- b. Gli analoghi della vitamina D sono i farmaci più efficaci nel ridurre i rischi di fratture ossee in seguito al trapianto
- c. Solo i bifosfonati hanno effetti positivi sulla densità minerale ossea
- d. Solo gli analoghi della vitamina D hanno effetti positivi sulla densità minerale ossea
- e. Non ci sono differenze significative tra i vari trattamenti per il rischio di fratture.

**RIASSUNTO**

Le revisioni sistematiche della letteratura scientifica (RS) sono progetti di ricerca clinica, realizzati secondo rigidi criteri metodologici e finalizzati alla ricerca, valutazione critica e sintesi di tutti gli studi di uno stesso tipo riguardanti uno specifico quesito di ricerca. La Cochrane Collaboration è il principale organo che si occupa di coordinare la produzione di RS. Il Cochrane Renal Group, uno dei 50 gruppi di ricerca della Cochrane Collaboration, ha curato specificamente la produzione di RS in ambito nefrologico ed ha creato la Renal Health Library: una raccolta specialistica, aggiornata annualmente, di tutte le RS, Cochrane e non, in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico e dei trial randomizzati e controllati (RCT).

È stata eseguita una ricerca bibliografica nell'ambito della Renal Health Library per identificare le RS utili alla risoluzione di una serie di casi clinici in ambito nefrologico, dialitico e trapiantologico.

I risultati delle RS individuate sono stati presentati con una sintesi di testo e tabelle con le indicazioni delle principali stime di rischio riportate (rischio relativo, RR, weighted mean difference, WMD, standardized mean difference, SMD ed intervalli di confidenza al 95%, 95% IC).

Considerato l'elevato numero di RCT e che le RS rappresentano una affidabile sintesi di evidenze scientifiche, la loro diffusione rappresenta una fondamentale priorità. Presentiamo, pertanto, una serie di casi clinici emblematici ed i risultati delle RS contenute nella Renal Health Library utili a guidare la decisione clinica inerente il trattamento degli stessi.

**DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI**

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

**CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI:**

La Dottoressa Lucia Di Micco dichiara che la rassegna è stata condotta grazie ad un Grant SIN-SINergy, dichiara, inoltre, che la fonte di finanziamento è la SINergy S.r.l. avendo vinto una borsa di studio 2006 della durata di 3 mesi, e trasferisce il diritto di pubblicazione e di sfruttamento economico dei risultati alla SINergy.



## BIBLIOGRAFIA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
2. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Nefrologia, evidenza, linee guida: gli attuali strumenti ed i molti problemi ancora esistenti. *G Ital Nefrol* 2003; 3: 271-9.
3. Strippoli GFM, Manno C, Schena FP. Valutazione critica di una review sistematica nefrologica: concetti teorici ed esempi pratici per la lettura del principale modello di evidenza. *G Ital Nefrol* 2003; 6: 615-24.
4. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001533.
5. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002290.
6. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003594.
7. Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004293.
8. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD003965.
9. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD002922.
10. Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 968-75. Epub 2007 Aug 8.
11. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell C, Knight JF. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003264.
12. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD001892.
13. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD003967.
14. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003266.
15. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003895.
16. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006257.
17. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004136.
18. Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD001535.
19. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004682.
20. Rafalsky V, Andreeva I, Rjabkova E. Quinolones for uncomplicated acute cystitis in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003597.
21. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD005283.
22. Mahoney BA, Smith WAD, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003235.
23. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006258.
24. Navaneethan SD, Shrivastava R. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004289.
25. Strippoli GF, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006254.
26. Vale L, Cody J, Wallace S, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) versus hospital or home haemodialysis for end-stage renal disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003963.
27. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004679.
28. Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Catheter type, placement and insertion techniques for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004680.
29. Daly CCD, Campbell M, Cody JD, et al. Double bag or Y-set versus standard transfer systems for continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD003078.
30. Hodson EM, Barclay PG, Craig JG, et al. Antiviral medication for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003774.
31. Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005133.
32. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004290.
33. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003961.
34. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005015.