

TERAPIA DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NEL PAZIENTE IN DIALISI

M. Di Luca

U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "San Salvatore", Pesaro

Treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients

Secondary hyperparathyroidism is an important complication in chronic kidney disease (CKD). It is associated with mineral and bone disorders and with increased cardiovascular morbidity and mortality. Despite standard treatment, adequate control of all biochemical targets for CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD) remains suboptimal and is accomplished only in a minority of patients receiving hemodialysis. New insights into the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and the development of new therapeutic agents are offering new possibilities to improve the treatment of this condition in patients with CKD. This article provides an overview of the current understanding of secondary hyperparathyroidism and evidence supporting strategies for its treatment, which is complex and requires multiple interventions. The "modern" treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients consists of free-calcium and aluminium phosphate binders, vitamin D receptor activators (VDRAs), and calcimimetics, even though calcium- and aluminum-based phosphate binders and calcitriol are not without complications. Additional data are needed to determine the optimal combination of phosphate binders, VDRAs and calcimimetics, and to establish how such therapeutic tools impact on cardiovascular events and survival and whether there are differences between VDRAs and calcimimetics in this respect. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S49): S36-48)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Vitamin D analogs, Calcimimetics, Phosphate binders, Secondary hyperparathyroidism, Paricalcitol

PAROLE CHIAVE:

Analoghi della Vitamina D, Calcimimetici, Chelanti dei fosfati, Iperparatiroidismo secondario, Paracalcitolo

✉ Indirizzo degli Autori:

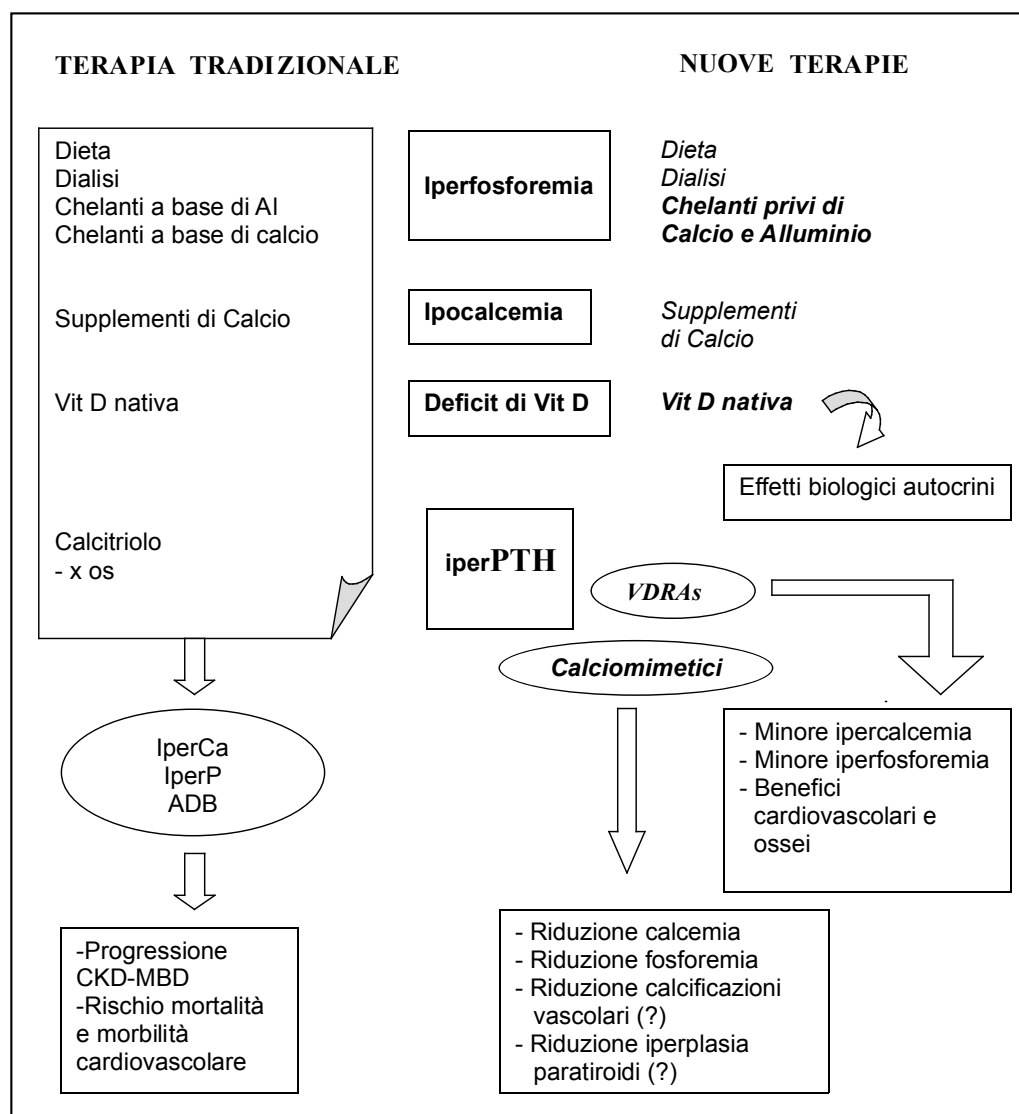
Dr.ssa Marina Di Luca
U.O. Nefrologia e Dialisi
Azienda Ospedaliera
"San Salvatore"
Piazzale Cinelli, 4
61100 Pesaro
e-mail: m.diluca@ospedalesansalvatore.it

INTRODUZIONE

L'iperparatiroidismo secondario rappresenta una complicanza frequente del paziente in dialisi: si stima che circa l'80% dei soggetti in CKD stadio 5 presenta aumentati valori di PTH al momento dell'ingresso in dialisi (1), con conseguenze cliniche di tipo scheletrico ed extrascheletrico a carico dell'apparato cardiovascolare, del sistema nervoso, immunitario, emopoietico ed endocrino (2). Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato una forte associazione tra i livelli di PTH ed un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare, non ultima l'analisi longitudinale dei dati raccolti negli studi DOPPS I, II e III su una popolazione di oltre 25000 pazienti per oltre una decade di osservazione: valori di PTH > a 600 pg/mL si associano ad un rischio significativo di mortalità per tutte le cause del 21% e per le cause cardiovascolari del

17% (3). Le alterazioni biochimiche del metabolismo calcio-fosforo-PTH e Vitamina D costituiscono pertanto una sindrome sistemica, che è stata recentemente definita dalla Conferenza Internazionale della "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" come CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone disorders*), in cui sono comprese non solo le anomalie dei parametri ematochimici, ma anche le alterazioni del turnover osseo e le calcificazioni vascolari (4). Gli obiettivi terapeutici della correzione dell'iperparatiroidismo secondario devono essere distinti in: a) obiettivi a breve termine, rappresentati dal mantenimento dei valori ottimali per PTH calcio, fosforo, dalla prevenzione dell'iperplasia paratiroidea e delle alterazioni della funzione scheletrica; b) obiettivi a lungo termine, rappresentati dalla riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Nonostante l'impiego di molteplici terapie, i *target* terapeutici per PTH, calcio e

Fig. 1 - Terapia dell'iperparatiroidismo secondario in dialisi: approcci terapeutici.



fosforo, stabiliti nel 2003 dalle Linee Guida K/DOQI (Kidney Dialysis Outcomes Quality, Initiative Work Group) (5), non vengono raggiunti nella grande maggioranza dei casi, come risulta dai dati di una analisi osservazionale multicentrica Europea che ha coinvolto 4500 pazienti (COSMOS) (6), e dalla recente Survey Italiana del FARO Study Group su 2637 pazienti (7): in entrambe le serie, analizzate tra il 2005 e il 2007, la percentuale di soggetti che rientrano nei target è di poco superiore al 30% per il PTH e al 50% per il calcio e il fosforo; tali risultati sono superiori a quelli rilevati tra il 2001 e il 2004 dallo studio DOPPS I (8), quando solo il 26% dei casi raggiungeva il target per PTH, e circa il 40% per il calcio e fosforo, ma ancora largamente insoddisfacenti (Tab. I). Le attuali strategie di trattamento dell'iperparatiroidismo si fondano sulla comprensione dei meccanismi patogenetici che

lo determinano, rappresentati dai tre fattori "classici": l'iperfosforemia, l'ipocalcemia e il deficit di calcitriolo, ai quali si aggiungono la riduzione dei recettori paratiroidei per la Vitamina D (VDR), dei recettori paratiroidei per il calcio (CaSR) e la recente identificazione del ruolo delle fosfatine, in particolare dell'FGF 23 (9). Sulla base di tali conoscenze fisiopatologiche gli strumenti terapeutici si avvalgono di tre categorie farmacologiche: i chelanti dei fosfati, gli attivatori dei VDR (VDRAs) e i calcimimetici (Fig. 1).

I CHELANTI DEI FOSFATI

Il controllo dell'iperfosforemia è un fattore critico nella prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario oltre che essere un fattore di aumentato ri-

TABELLA I - PERCENTUALE DI PAZIENTI ENTRO I TARGET KDO-QI PER PTH-CALCIO-FOSFORO

	PTH	Calcio	Fosforo
DOPPS I (2001) Ref. (8)	21.4%	40.5%	40.8%
DOPPS II (2004) Ref. (8)	26.2%	42.5%	44.4%
Cosmos (2006) Ref. (6)	29.1%	50.5%	51.5%
FARO (2007) Ref. (7)	32%	53%	56%

schio cardiovascolare nel paziente in dialisi, ma è difficilmente ottenibile con la sola rimozione dialitica e la riduzione dell'apporto esogeno con la dieta per il rischio di malnutrizione, pertanto circa il 90% dei pazienti si avvale della terapia con i chelanti dei fosfati (10), per i quali sono disponibili 4 opzioni terapeutiche: a) chelanti a base di calcio; b) sevelamer; c) lantanio carbonato; d) idrossido di alluminio (Fig. 2). I sali di calcio (carbonato e acetato) sono chelanti efficaci, generalmente ben tollerati e poco costosi, ma l'assorbimento di calcio elementare nel tratto intestinale può determinare un bilancio calcico positivo e ipercalcemia fino al 50% dei pazienti specie se utilizzati a dosi elevate e in caso di contemporaneo trattamento con

composti derivati della Vitamina D, con aumentato rischio di calcificazioni vascolari (11); inoltre possono determinare una eccessiva soppressione del PTH con il rischio di osteopatia a basso turnover (Malattia Ossea Adinamica) (12). Le Linee Guida K/DOQI propongono una quantità massima di calcio elementare derivante dall'uso di chelanti di tipo calcico, non superiore a 1500 mg al dì, mentre le nuove raccomandazioni KDIGO (4) non fissano un preciso limite, bensì raccomandano di ridurre la quantità di chelanti a base di calcio in caso di ipercalcemia, calcificazioni vascolari e malattia adinamica dell'osso o bassi valori di PTH. I sali di calcio sono ancora i chelanti di gran lunga più utilizzati in una percentuale che oscilla tra il 45 e il 60% dei pazienti, a dosaggi comunque inferiori a quelli degli ultimi decenni, per evitare il rischio di "calcium overload" (6, 7). Il sevelamer è stato il primo chelante commercializzato privo di calcio e alluminio che, a parità di efficacia sul controllo della fosforemia rispetto al calcio carbonato (13), ha dimostrato di ridurre la progressione delle calcificazioni coronariche ed aortiche sia in pazienti incidenti (studio RIND) (14), che prevalenti (studio *Treat to Goal*) (15), ma è tuttora oggetto di dibattito se tale effetto sia dovuto alla riduzione dell'apporto di calcio rispetto al gruppo di controllo, o piuttosto alle specifiche proprietà di legame del sevelamer sui lipidi e sull'acido urico, nonché all'azione antinfiammatoria di tale polimero (16). A tale proposito lo studio CARE-2 (*Calcium Acetate Renagel Evaluation-2*) è stato disegnato per dimostrare la non inferiorità del calcio acetato vs sevelamer sull'induzione delle calcificazioni vascolari, a condizione che tutti i pazienti fossero trattati con terapia ipolipemizzante e raggiungessero l'obiettivo di un LDL-Cole-

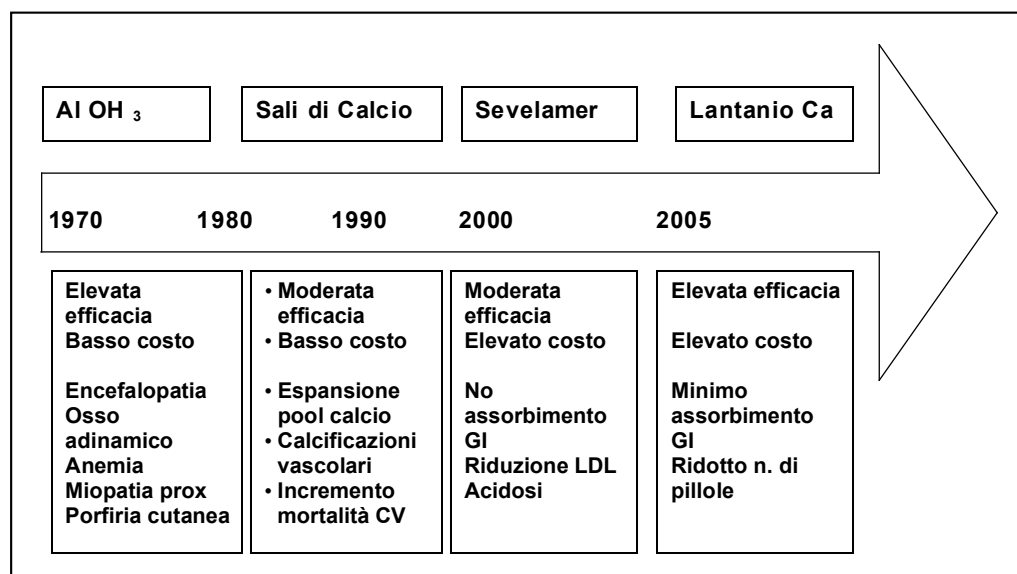


Fig. 2 - L'evoluzione dei chelanti del fosforo.

sterolo < a 70 mg/dL; i risultati al termine di 1 anno di trattamento in 203 pazienti randomizzati 1:1, hanno mostrato una differenza non significativa sulla velocità di progressione annuale delle calcificazioni coronariche tra il gruppo trattato con sevelamer (30%) e il gruppo trattato con calcio acetato (29%); va peraltro sottolineato che la velocità di progressione delle calcificazioni vascolari nel braccio trattato con sevelamer + atorvastatina era molto più elevata che nello studio *Treat to Goal* nel braccio trattato con solo sevelamer, nonostante una significativa riduzione dei lipidi sierici, probabilmente per una differenza nella popolazione selezionata per lo studio CARE-2 in relazione ad altri fattori di rischio cardiovascolare (17). Ulteriori limitazioni di questo studio sono rappresentate dalla breve durata e dall'elevato numero di *drop-out* nel gruppo trattato con calcio acetato rispetto al gruppo trattato con sevelamer (43% vs 30%). L'impatto diretto dell'uso di chelanti calcici e di sevelamer sulla mortalità è anch'esso oggetto di dibattito: i risultati dello studio DCOR, un *trial* prospettico randomizzato che ha incluso oltre 2000 pazienti prevalenti in dialisi per un *follow-up* di 3 anni, non ha dimostrato differenze significative di mortalità per tutte le cause tra i due gruppi; pur tuttavia in un'analisi secondaria il sottogruppo di pazienti di età superiore a 65 anni trattati con sevelamer mostrava una significativa riduzione della mortalità rispetto a quelli che avevano assunto chelanti di tipo calcico (18). Analogamente l'analisi secondaria dello studio RIND, che ha preso in esame la relazione tra tipo di chelante, calcificazioni vascolari e mortalità, ha evidenziato in un *follow-up* di 4 anni, pur con i limiti di numero di casi osservati e della metodologia statistica, un rischio di mortalità superiore di 3 volte nei soggetti trattati con chelanti a base di calcio rispetto a quelli trattati con sevelamer (19). Gli effetti di sevelamer e calcio carbonato sul metabolismo osseo sono stati oggetto di un recente studio randomizzato in 119 pazienti sottoposti a biopsia ossea al basale, e dopo 1 anno di trattamento: il gruppo trattato con sevelamer mostrava un aumento del *Bone formation rate*, che si associava ad un miglioramento dell'architettura trabecolare dell'osso, sebbene non si osservassero differenze significative tra i due gruppi sui parametri di *turnover* osseo e di mineralizzazione (20). Precedenti studi, pur senza analisi istologica ossea, avevano mostrato effetti negativi dell'assunzione di chelanti calcici sulla densità minerale ossea a sostegno dell'ipotesi di una maggiore prevalenza di malattia ossea adinamica nei pazienti trattati con calcio carbonato (21, 22). Uno dei possibili effetti collaterali del sevelamer cloruro, oltre all'intolleranza gastrointestinale, peraltro comune alla maggior parte dei farmaci chelanti dei fosfati, è rappresentato dal peggioramento dell'acidosi metabolica in relazione al rilascio di protoni in scambio degli ioni

fosfato (23); allo scopo di migliorare tale sfavorevole effetto, nell'Ottobre 2007 è stato proposto e approvato negli USA per i pazienti in dialisi e nel Giugno 2009 dall'*Emea Authority* per l'Europa anche per i pazienti con malattia renale cronica in fase conservativa, l'uso di sevelamer carbonato (24); l'efficacia del nuovo polimero in termini di capacità chelante del fosforo è stata dimostrata in uno studio comparativo randomizzato, doppio cieco con disegno *crossover* in 79 pazienti emodializzati: il sevelamer carbonato e il sevelamer cloruro erano equivalenti in termini di controllo della fosforemia (71% vs 70% dei pazienti in *target* nei due gruppi), ma la percentuale dei pazienti con un valore di bicarbonatemia inferiore a 22 mEq/L era significativamente inferiore nel gruppo che assumeva sevelamer carbonato rispetto al gruppo che assumeva sevelamer cloruro (41% vs 53%); questi risultati suggeriscono un significativo miglioramento nel bilancio dei bicarbonati a fronte di una equivalente efficacia terapeutica (25); pertanto il sevelamer carbonato presenta consistenti vantaggi rispetto al sevelamer cloruro per la terapia dell'iperfosforemia del paziente in dialisi, specie in caso di un non soddisfacente controllo dell'acidosi metabolica o di un suo peggioramento ad esempio dopo passaggio dai chelanti calcici a sevelamer cloruro (26). Il carbonato di lantanio è un catione metallico facente parte degli elementi rari che è entrato nell'uso clinico nel 2005 negli USA e nel 2006 in Europa: è anch'esso un chelante privo di calcio e alluminio che ha dimostrato in studi *in vitro* di possedere un'elevata capacità legante nei confronti del fosfato indipendente dai diversi valori di PH del tratto gastrointestinale (27), e *in vivo* un'efficacia paragonabile a quella dell'alluminio e superiore sia a quella del sevelamer che del calcio carbonato a parità di dosaggio impiegato (28). La potenza relativa del carbonato di lantanio nel legame con gli ioni fosfato si traduce in ridotto numero di pillole da assumere, e questo può migliorare l'aderenza del paziente alla terapia chelante. A tale proposito è da segnalare la recente pubblicazione di un *trial* di fase IIIb multicentrico, che si proponeva di valutare come *endpoint* primario l'efficacia sulla fosforemia della somministrazione di lantanio carbonato a dosaggi crescenti fino ad un massimo di 4500 mg al giorno, in una *coorte* di pazienti non *responders* al dosaggio di 3000 mg/die e come *endpoint* secondario, la preferenza dei pazienti e dei medici verso il regime terapeutico e l'aderenza alla terapia, con valutazioni rilevate alla 4°, 8° e 24° settimana dello studio (29). La valutazione della preferenza dei pazienti verso la nuova terapia dopo 4 settimane, rivelava che il 64% preferiva carbonato di lantanio, il 21% mostrava eguale preferenza e solo il 15% preferiva la terapia precedente, e il numero di compresse da assumere era la motivazione più forte addotta dai pazienti

ti; dei medici valutati il 68% preferiva la nuova prescrizione terapeutica. Il dato positivo di preferenza si manteneva anche all'8° e 24° settimana; effetti collaterali, principalmente di tipo gastrointestinale, si registravano nel 18% dei pazienti, ma non vi erano differenze nella popolazione trattata con i dosaggi più elevati, fino a 4500 mg/die. Analogamente in un *trial* multicentrico, *open-label*, condotto in 49 centri su 366 pazienti in emodialisi in terapia chelante dei fosfati, che venivano convertiti ad una monoterapia chelante con carbonato di lantanio, dopo 12 settimane si registrava il raggiungimento dell'*endpoint* primario con il 48% dei pazienti in *target* per il fosforo, dei quali la maggioranza (77.1%) con un dosaggio medio di chelante non superiore a 3 compresse al giorno (1 cp per ogni pasto) (30). La *compliance* media al carbonato di lantanio in questo studio è stata del 96.5%, in relazione al passaggio da terapie chelanti combinate e complesse ad una terapia semplificata e con significativa riduzione del numero di pillole da assumere. Pertanto il carbonato di lantanio rappresenta una valida opzione terapeutica per migliorare l'aderenza dei pazienti in dialisi alle terapie chelanti, specie in quelli con bassa *compliance* per il ridotto numero di compresse da assumere rispetto alle terapie *standard*. Da un punto di vista fisico-chimico la similitudine con l'alluminio ha posto la questione di una sua possibile tossicità da accumulo tissutale: l'efficacia, la tollerabilità e il profilo di sicurezza del carbonato di lantanio sono stati dimostrati in numerosi studi clinici sia di breve che di lungo periodo; nello studio recentemente pubblicato da Hutchinson (31), 93 pazienti arruolati da precedenti studi di efficacia, sono stati valutati in una ulteriore fase di estensione di 2 anni per un *follow-up* complessivo, al termine della osservazione, di circa 6 anni, più di 2/3 dei pazienti hanno ottenuto il controllo della fosforemia (5.23 +/-1.19 mg/dL), con una dose di mantenimento che variava tra 2.250 or 3.000 mg/die e non vi è stata evidenza di aumento di eventi avversi legati alla durata di esposizione al farmaco né tantomeno di tossicità a carico dei vari organi e apparati, quali cervello, fegato e osso. L'assenza di effetti avversi sul metabolismo osseo è stata documentata con analisi istologica e valutazione dei parametri istomorfometrici al basale e dopo 1 anno in 63 pazienti in uno studio randomizzato: carbonato di lantanio vs calcio carbonato (32); il trattamento con lantanio non solo non induceva malattia ossea adinamica (6% vs 20%), ma la maggioranza dei casi trattati presentava un miglioramento dell'attività e funzione ossea (36-45% dei pz riceventi lantanio vs 20-23% dei pazienti riceventi calcio); questi dati sono stati successivamente confermati nello studio di Malluche (33), in cui biopsie ossee sono state eseguite dopo 2 anni di *follow-up* in 57 pazienti: il *turnover* osseo era significativamente mi-

gliore nei pazienti trattati con lantanio vs calcio. I livelli plasmatici e ossei di lantanio dopo 1 anno di trattamento sono stati misurati nello studio di Spasovsky (34), la concentrazione plasmatica di lantanio aumentava dal basale e raggiungeva uno *steady state* di 0.6 ng/mL dopo 36 settimane, mentre il contenuto osseo di lantanio aumentava da 0.048 ± 0.02 mg/g a 2.3 ± 1.6 mg/g (*range* 0.5-5.5 mg/g) e tendeva a ridursi lentamente dopo 2 anni dall'interruzione dell'assunzione. Questi dati insieme a quelli istomorfometrici ossei suggeriscono che la deposizione di carbonato di lantanio nell'osso, che avviene peraltro in quantità limitata, in relazione ad un assorbimento dal tratto gastrointestinale inferiore allo 0.002% nell'uomo, non si associa ad una tossicità d'organo "aluminum-like" (4). Anche una possibile tossicità sul sistema nervoso centrale è stata valutata clinicamente nello studio di Altmann in comparazione con terapia *standard*: il declino della funzione cognitiva era simile in entrambi i gruppi di pazienti dopo una osservazione di 2 anni (35). Ad oggi esiste un unico studio che ha confrontato l'efficacia terapeutica tra sevelamer e carbonato di lantanio con un disegno *crossover* in una popolazione di 181 pazienti, trattati per 4 settimane in ciascun braccio, alle dosi più comunemente utilizzate nella pratica clinica (da 4800 a 6400 mg/die per sevelamer e da 2250 a 3000 mg/die per carbonato di lantanio): nei pazienti che completavano le 4 settimane di trattamento la riduzione della fosforemia risultava significativamente maggiore con carbonato di lantanio vs sevelamer, con una paragonabile incidenza di eventi avversi e nessuna differenza statisticamente significativa nei livelli di calcemia e paratormone (36). I sali di alluminio, utilizzati su larga scala fin dai primi anni '70, sono ancora impiegati in una percentuale che oscilla tra il 10 e il 20% dei pazienti in dialisi per la loro potenza chelante, tollerabilità e basso costo (6, 7), sebbene siano associati allo sviluppo di tossicità a carico del Sistema nervoso centrale, di osteopatia adinamica (37) e anemia (38), anche se assunti a basse dosi; il loro uso era pertanto consigliato dalle Linee Guida K/DOQI per brevi periodi in caso di iperfosforemia severa (5), e ancora nelle KDIGO viene ribadito che, in mancanza di dati certi sulla dose massima somministrabile in sicurezza, vista la numerosità di prodotti alternativi, è sconsigliabile il loro uso prolungato (4). Nuovi composti sono attualmente in fase di studio quali chelanti dei fosfati, sia nuove resine a scambio ionico che preparazioni a base di Ferro trivalente. Al momento nessuno dei chelanti in commercio soddisfa i requisiti di un chelante "ideale" e soprattutto i dati a disposizione non mostrano una chiara superiorità di un composto rispetto ad altri in termini di efficacia, pertanto la scelta della terapia più appropriata dovrebbe tener conto nel singolo paziente di una serie

di fattori associati quali l'età, il bilancio calcico, la presenza o meno di calcificazioni vascolari, il livello di paratormone e la valutazione del *turnover* osseo. Nei riguardi di quest'ultimo aspetto deve inoltre essere sottolineato che, sebbene nessuno degli studi esistenti che hanno comparato sevelamer o lantanio vs calcio carbonato sia stato in grado di dimostrare una assoluta superiorità degli uni rispetto al calcio carbonato sul metabolismo osseo, il Gruppo di lavoro che ha elaborato le nuove KDIGO ha ritenuto di affermare che i pazienti che ricevono chelanti a base di calcio sono ad aumentato rischio di sviluppare malattia adinamica e che tale condizione è correlata alla progressione accelerata delle calcificazioni vascolari (4).

ATTIVATORI DEI VDR (VDRA)

Fin dagli anni '80 il calcitriolo, metabolita attivo naturale della Vitamina D, è stato il principale farmaco utilizzato per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario dell'uremico, grazie alla sua efficacia nell'inibire direttamente la sintesi del paratormone e l'iperplasia paratiroidea (39); il suo impiego si accompagna peraltro al rischio di determinare ipercalcemia e iperfosforemia, in relazione all'aumento dell'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, con conseguente sviluppo e/o progressione delle calcificazioni vascolari, specie se associato ad eccessiva soppressione del *turnover* osseo (40). Al fine di minimizzare tali effetti negativi la ricerca farmacologica ha condotto nell'ultima decade alla sintesi di attivatori selettivi dei VDR, che pur mantenendo l'attività inibitoria sulle ghiandole paratiroidee, avessero minori effetti sul trasporto intestinale di calcio e fosforo, grazie ad una diversa affinità per la proteina legante la Vitamina D e il recettore nucleare (41): i composti attualmente disponibili per l'uso clinico sono il paricalcitololo (1.25-dihydroxy-19-norvitamin D2), il doxercalciferolo (1 α -hydroxyvitamin D2), non disponibile in Europa, e l'oxacalcitriolo (1.25-dihydroxy-22-oxavitamin D3), il cui uso clinico è limitato al Giappone. Le differenze strutturali e conformazionali tra attivatori dei VDR (VDRA) selettivi e non, sono alla base delle differenze funzionali associate al potenziale terapeutico: in particolare le differenze di selettività tra VDRA di prima (calcitriolo, alfacalcidolo e doxercalciferolo) e di nuova generazione (paricalcitololo, oxacalcitriolo) sembrano correlate al differente reclutamento dei coattivatori dopo interazione con il recettore cellulare e alla selettività cellulare/tissutale; dati sperimentali hanno mostrato diversi effetti dei VDRA sull'espressione genica, e in particolare è emerso che il paracalcitolo attiva ed inattiva geni differenti rispetto al calcitriolo (42). Il paricalcitololo è stato il primo analogo disponibile in USA (1998) e l'unico in

Europa e Italia ad essere utilizzato per via endovenosa nei pazienti in emodialisi; da Giugno 2009 ha ricevuto approvazione anche in Italia il paricalcitololo in capsule per somministrazione orale, quale terapia di prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo secondario anche negli stadi precoci dell'Insufficienza renale Cronica in terapia conservativa, oltre che in Emodialisi e Dialisi peritoneale. Il paricalcitololo differisce dal capostipite calcitriolo per la catena laterale (D2) e per la mancanza del Carbonio in posizione 19; dati sperimentali derivanti da modelli animali hanno dimostrato che il paricalcitololo possiede rispetto al calcitriolo analogo efficacia soppressiva sul PTH con minore effetto calcemico e fosfatemico (43), sia per una minore stimolazione della espressione dei recettori intestinali VDR (44), con conseguente ridotta attivazione dei meccanismi di trasporto attivo del calcio e del fosforo (45), sia per una minore stimolazione dei processi di riassorbimento osseo, attraverso l'attivazione degli osteoclasti (46). I primi studi di efficacia del paricalcitololo in pazienti emodializzati risalgono al 2001: nello studio di Lindberg et al. (47), il paricalcitololo determinava una rapida soppressione del PTH in 164 pazienti trattati per 1 anno, con minimo effetto sui valori di calcemia e fosforemia. Risultati sovrapponibili emergevano anche nello studio di Martin et al. (48), condotto per 12 settimane su 125 pazienti sottoposti a 2 diversi regimi di dosaggio, uno basato sui livelli iniziali di PTH (secondo la formula PTH/80) e l'altro secondo il peso corporeo (0.04 mcg/kg peso secco); con entrambi gli schemi il PTH si riduceva in misura maggiore del 30% rispetto al basale, senza differenze significative nell'incidenza di ipercalcemia e iperfosforemia rispetto al gruppo trattato con placebo. Infine Llach et al. (49), testavano l'efficacia del paricalcitololo in 37 pazienti in dialisi con iperparatiroidismo resistente alla terapia con calcitriolo endovenoso: i valori medi di PTH si riducevano da 901+58 pg/mL a 165+24 pg/mL entro 16 mesi di trattamento; il numero di episodi di ipercalcemia era nettamente inferiore quando il rapporto di conversione calcitriolo: paricalcitololo veniva ridotto da 1:4 a 1:3. Nel 2003 è stato pubblicato uno studio comparativo in doppio cieco randomizzato che ha arruolato 263 pazienti con lo scopo di confrontare la tollerabilità e l'efficacia del paracalcitolo vs calcitriolo, entrambi somministrati per via endovenosa, per un periodo di 32 settimane; l'*endpoint* primario di una riduzione media del PTH del 50% è stato raggiunto alla 15° settimana nel gruppo trattato con paricalcitololo e dopo 23 settimane nel gruppo trattato con calcitriolo; per quanto riguarda l'*endpoint* secondario, si è registrato nel gruppo paricalcitololo una minore incidenza di episodi di ipercalcemia e di incremento del prodotto calcio-fosforo (18% vs 33% p<0.08) (50). L'efficacia dell'impiego di paricalcitololo nella formulazione

orale, disponibile negli USA dal 2005, è stata dimostrata in uno studio prospettico, randomizzato, controllato vs placebo in pazienti con IPTH, sottoposti a dialisi peritoneale (PD) o emodialisi (HD) della durata di 12 settimane (51). Sono stati arruolati un totale di 88 pazienti (62 HD e 26 PD) randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere paracalcitolo o placebo (61 paracalcitolo e 27 a placebo). In totale l'88% dei pazienti trattati con paracalcitolo e il 13% dei pazienti trattati con placebo raggiungevano l'*endpoint* primario della riduzione del PTH > del 30% rispetto al valore basale. A prescindere dalla modalità di dialisi, una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con paracalcitolo ha raggiunto l'*endpoint* di efficacia (HD 83% vs 16%; PD 100% vs 0%). Il dosaggio medio di paracalcitolo misurato sull'intero periodo di trattamento è stato 3.9 mcg/tre volte alla settimana per i pazienti con iPTH<500 pg/mL e di 7.6 mcg/tre volte alla settimana per i pazienti con iPTH>500 pg/mL. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative fra i gruppi di trattamento nella proporzione di pazienti che sviluppavano ipercalcemia e iperfosforemia, con un livello medio di prodotto calcio-fosforo che si manteneva < a 55. Il paricalcitololo è attualmente diffusamente impiegato in Italia nella pratica clinica per la sua efficacia e sicurezza, e da quanto emerge dai dati rilevati dallo studio FARO (Survey Nazionale condotta tra l'Aprile 2006 e Ottobre 2007 su 2637 pazienti in emodialisi), si è assistito ad una riduzione dell'uso del calcitriolo endovena dal 17 all'11% dei pazienti e ad un aumento dell'utilizzo del paricalcitololo dal 20 al 37% dei soggetti esaminati in 28 Centri dialisi (7); parallelamente si registra anche una riduzione del dosaggio medio settimanale impiegato da 15.9+11.5 mcg/sett a 11.2+6.7 mcg/sett ($p<0.01$), probabilmente in relazione all'osservazione clinica che, come dimostrato da Mitsopoulos et al. (52), in uno studio del 2006, la dose iniziale di paricalcitololo proposta inizialmente secondo la formula PTH/80, può comportare una eccessiva soppressione del PTH e conseguentemente esporre al rischio di ipercalcemia; un dosaggio iniziale basato invece sullo schema PTH/120 ha dimostrato di richiedere un minor numero di aggiustamenti terapeutici, ha un costo inferiore, determina minori incrementi di calcemia e conduce al raggiungimento del *target* ottimale per PTH in maniera più graduale. Anche nell'impiego di paricalcitololo orale nello studio di Ross (51), la dose iniziale subiva progressiva riduzione durante il *follow-up* fino ad una dose media al 3° mese di terapia, calcolata secondo il rapporto PTH/105. La valutazione di efficacia della terapia con calcitriolo e i VDRA di nuova generazione si basa, negli studi effettuati finora, sul raggiungimento di *target* biochimici del metabolismo minerale; mancano al momento *trial* controllati prospettici che abbiano come *endpoint* prima-

rio o secondario, gli effetti sui parametri di *outcome* clinico: mortalità, eventi cardiovascolari, frequenza di ospedalizzazione, incidenza di paratiroidectomie, fratture e qualità di vita. Negli ultimi anni hanno peraltro suscitato grande interesse nella comunità scientifica numerosi studi a carattere retrospettivo, osservazionale che hanno suggerito, in una popolazione di pazienti dializzati numericamente molto rilevante, vantaggi in termini di sopravvivenza dell'uso della Vitamina D e in particolare una ridotta mortalità nei soggetti che assumevano paricalcitololo rispetto a quelli riceventi calcitriolo, anche indipendentemente dai livelli di PTH, calcemia e fosforemia (53-56). È accertato che la Vitamina D possiede effetti biologici che vanno ben oltre il metabolismo minerale (57); tali positivi effetti, denominati "pleiotropici", si esplicano sulla funzione cardiovascolare (58, 59), sul sistema immune (60), sulla risposta infiammatoria (61) e sulla proliferazione e differenziazione cellulare (62), e proprio tali meccanismi sarebbero alla base dell'aumentata sopravvivenza dei pazienti sottoposti a terapia con Vitamina D vs pazienti che non assumono Vitamina D. Circa l'ipotesi della superiorità del paricalcitololo sul calcitriolo nella terapia dell'iperparatiroidismo, si possono addurre almeno tre motivazioni, derivanti in parte da dati sull'uomo ma prevalentemente da studi sperimentali: a) minore impatto sui livelli sierici di calcio e fosforo (63); b) differenti effetti sui tessuti cardiovascolari in termini di inibizione della proliferazione delle cellule vascolari muscolari lisce (64) e ridotta induzione dei processi di calcificazione vascolare (65, 66), soppressione del sistema renina angiotensina (67), inibizione della proliferazione dei miociti (68) e azione antitrombogena (69); c) migliore impatto sul metabolismo osseo in termini di miglioramento dei parametri di *turnover* osseo e delle funzioni degli osteoblasti con ridotto rischio di malattia adinamica (70). Tali specifici effetti del paricalcitololo rispetto al calcitriolo, sarebbero riconducibili ad una diversa modulazione dell'espressione genica VDR-mediata, con conseguente azione "selettiva" del paricalcitololo, sia cardioprotettiva (71), nonché nefroprotettiva (72). Dati confermativi sull'uomo sono attesi dalla conclusione di due studi prospettici randomizzati in corso su due importanti *endpoint* clinici: uno sugli effetti del paricalcitololo sulla patologia cardiaca di soggetti in dialisi (Studio PRIMO) e l'altro sulla proteinuria nella nefropatia diabetica (Studio VITAL). Di fronte alla molteplicità delle azioni biologiche dei nuovi analoghi selettivi della Vitamina D descritte sino ad oggi, lo scenario terapeutico si estende oggi ad ambiti più ampi, che vanno ben oltre il controllo della condizione di HPTH secondario, offrendo al Nefrologo nuove possibilità di intervento per ridurre l'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare del paziente in dialisi. Per contro l'utilizzo nei soggetti con malattia renale cronica avan-

zata di Vitamina D nativa, nella forma di Ergocalciferolo e/o Colecalciferolo, ha ricevuto nel corso degli anni poca attenzione, nonostante sia stato evidenziato in tale popolazione un deficit nutrizionale severo di Vitamina D, con livelli di sierici di Calcidiolo 25(OH)D inferiori a 10 ng/mL, tra il 70 e il 90% dei casi (73). Si riteneva, infatti, che il rene fosse l'unico sito di idrossilazione delle forme naturali di Vitamina D e che il significato clinico dei livelli di 25(OH)D fosse trascurabile; la recente individuazione di siti extrarenali di attivazione della Vitamina D e dei suoi effetti autocrini in vari tessuti (74), nonché la dimostrazione che tale deficit si associa ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare sia in pazienti incidenti in dialisi (75), che nella popolazione generale (76, 77), suggerirebbero di mantenere un livello sierico di 25(OH)D superiore a 30 ng/mL; nonostante i potenziali vantaggi derivanti prevalentemente da studi nella popolazione generale (78), mancano però sufficienti dati di studi di intervento nel dializzato, come anche riportato nelle nuove KDIGO, per raccomandare la supplementazione con vitamina D nativa, in maniera estensiva (4).

I CALCIOMIMETICI

I calciomimetici rappresentano un nuovo gruppo di farmaci che agiscono come modulatori allosterici del recettore per il calcio (CaSR), che nella cellula paratiroidea è il principale regolatore della secrezione rapida del paratormone preformato (79). Il legame dei calciomimetici con il CaSR, aumentando la sensibilità del recettore al calcio extracellulare, determina lo spostamento a sinistra della curva sigmoidale che descrive la relazione calcemia ionizzata – PTH, e questo si traduce in una riduzione del *set-point* per il calcio e di conseguenza nell'inibizione della secrezione del paratormone (80); la trasduzione del segnale a partenza dal CaSR induce inoltre anche l'inibizione della sintesi del PTH con meccanismo post-trascrizionale (81), e della proliferazione delle cellule ghiandolari (82). Tale recettore viene peraltro espresso in numerosi sistemi cellulari, oltre a quelli deputati alla secrezione degli ormoni calcioregolatori (paratiroide, rene, osso e intestino), quali ad esempio il sistema nervoso centrale e l'apparato cardiovascolare, ma il suo ruolo in essi non è stato ancora ben definito (83). Il cinacalcet (AMG 073) è l'unico calciomimetico di II generazione entrato nell'uso clinico dal 2004 negli USA e dal 2005 in Europa: per il suo meccanismo d'azione è in grado di ridurre i valori di PTH senza aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo e questa caratteristica lo differenzia dal calcitriolo e analoghi derivati (84). L'analisi cumulativa di 3 studi di fase 3, pubblicata nel 2005 su 1136 pazienti in dialisi trattati per 26 settimane,

ha dimostrato l'efficacia dell'uso del cinacalcet vs placebo nel controllo dell'iperparatiroidismo, con una riduzione del PTH del 40% vs 6%, cui si associava una riduzione del calcio sierico dell'6.8%, del fosforo sierico dell'8.4% e del prodotto calcio-fosforo del 15%; il dosaggio medio impiegato era compreso tra 30 e 180 mg al dì in unica somministrazione giornaliera (85). La terapia con cinacalcet determinava una riduzione significativa della calcemia, sia in conseguenza della rapida riduzione dei valori di PTH che di un possibile effetto diretto del calciomimetico sui recettori delle cellule ossee, con modificazione dei flussi di calcio verso l'osso e infine per un effetto ipotetico sui recettori del calcio degli enterociti, con riduzione del trasporto intestinale del calcio; per tale ragione il trattamento con cinacalcet non dovrebbe essere iniziato con valori di calcemia inferiori a 8.4 mg/dL; inizialmente e dopo ogni modificazione di dosaggio del farmaco è consigliabile un controllo frequente, almeno settimanale, dei valori di calcemia. In ulteriori studi di estensione, per un *follow-up* complessivo fino a 3 anni, il cinacalcet ha dimostrato di mantenere la sua efficacia nel controllo del PTH a valori inferiori a 250 pg/mL in circa il 50% dei pazienti (86). Gli effetti collaterali più comunemente rilevati oltre all'ipocalcemia, sono rappresentati da intolleranza gastrointestinale con nausea e vomito nel 34 e 44% dei pazienti trattati per lungo periodo, sebbene tali eventi siano più spesso transitori e di moderata entità, la loro incidenza possa essere diminuita dall'assunzione del farmaco con il pasto serale e solo raramente comportino la necessità di interrompere il trattamento. Successivi studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che l'aggiunta di cinacalcet alla terapia tradizionale permette di ottenere un aumento significativo della percentuale di pazienti in *target* per PTH, calcio, fosforo secondo le Linee Guida KDOQI: lo studio OPTIMA ha valutato 552 pazienti con valori di PTH compresi tra 300 e 800 pg/mL, randomizzati a terapia convenzionale o a terapia combinata con cinacalcet secondo un algoritmo prefissato; la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'*endpoint* primario (PTH < 300 pg/mL) è stata del 71% nel gruppo trattato rispetto al 22% del gruppo di controllo (87). Due studi pubblicati nel 2008 hanno comparato con un disegno *open-label*, l'efficacia del cinacalcet in aggiunta a dosi ridotte di Vitamina D: nello studio TARGET 444 pazienti con PTH > a 300 pg/mL in terapia *standard*, sono stati arruolati al trattamento con *cinacalcet* e dosi ridotte di Vitamina D attiva; nei 375 pazienti che completavano lo studio, della durata di 4 mesi, il 62% raggiungevano il *target* per PTH < a 300 pg/mL, il 42% per il calcio e il 53% per il fosforo, l'83% per il prodotto Ca-P, con una riduzione del 50% del dosaggio di derivati della Vitamina D; va sottolineato che l'introduzione del cinacalcet determinava però,

al fine di mantenere normali valori di calcemia, un aumento della percentuale di pazienti che dovevano assumere chelanti a base di calcio (dal 43% al basale, al 69% al termine dello studio) e la dose media di calcio elemento introdotto aumentava del 16% (88). Risultati comparabili sono stati ottenuti in un altro recente studio (ACHIEVE), in cui un gruppo di 87 pazienti veniva trattato per 33 settimane con cinacalcet e una dose fissa di paracalcitolo (2 mcg x 3 vv/settimana) o doxercalciferolo (1 mcg x 3 vv/settimana), e un altro gruppo di 86 soggetti con dosi flessibili di analoghi della Vitamina D; una percentuale significativa di soggetti nel gruppo trattato con cinacalcet otteneva una riduzione di PTH < a 300 pg/mL (43% vs 23%), ma non si registravano differenze significative tra i due gruppi circa il controllo del fosforo, del calcio, del prodotto calcio-fosforo (89). Uno studio osservazionale paneuropeo (studio ECHO), ha valutato in un periodo di 12 mesi l'uso del cinacalcet nella pratica clinica in una popolazione di 1865 pazienti in dialisi, con iperparatiroidismo severo (mediana PTH 721 pg/mL), nonostante la terapia *standard*; al termine del periodo di osservazione la percentuale di pazienti che raggiungevano i valori *target* aumentavano per PTH dal 4 al 28%, per il fosforo dal 39 al 48%, per il calcio dal 40 al 51% e per il prodotto calcio-fosforo dal 46 all'68%; il 65% dei soggetti ricevevano una dose di cinacalcet < a 60 mg/die e l'uso di derivati della Vitamina D rimaneva stabile per tutto il periodo (62% al basale vs 58% a 12 mesi), mentre aumentava del 5.6% l'assunzione di chelanti a base di calcio (90). Da un'analisi di tre sottogruppi di pazienti suddivisi in base alla severità dell'iperparatiroidismo, emergeva che la percentuale di ottenimento del *target* per PTH era comunque maggiore nei pazienti con malattia meno severa: del 41% nei pazienti con PTH < a 500 pg/mL, del 29% per PTH tra 500 e 800 pg/mL e solo del 21% per PTH > a 800 pg/mL, come già evidenziato anche negli studi di fase 3 (85). La valutazione degli effetti del miglioramento dei parametri biochimici del metabolismo minerale ottenibile con il cinacalcet sugli *outcome* clinici, quali la mortalità e gli eventi cardiovascolari dei pazienti in dialisi, è oggetto di un *trial* clinico prospettico randomizzato in corso (EVOLVE) su 3200 pazienti. Un altro studio prospettico randomizzato è in corso su 330 soggetti (ADVANCE), al fine di testare l'ipotesi che la terapia con cinacalcet attenui la progressione delle calcificazioni vascolari nel paziente in dialisi, come suggerito da alcuni studi sperimentali sull'animale (91). Gli effetti della terapia con cinacalcet sull'istologia ossea sono stati di recente valutati dal gruppo di Malluche (92), in un *trial* prospettico in 32 pazienti in dialisi randomizzati 2:1 vs terapia *standard* e sottoposti a biopsia ossea al basale, e dopo 1 anno dei 18 pazienti trattati con cinacalcet, che al basale

presentavano *turnover* osseo aumentato o normale, in 15 si documentava una riduzione del *turnover* osseo e della fibrosi tessutale; in 3 pazienti si registrava lo sviluppo di malattia ossea adinamica, ma due di essi presentavano al termine dello studio valori di PTH persistentemente inferiori a 100 pg/mL; gli Autori concludono che, pur con la limitazione della numerosità casistica, la terapia con cinacalcet ha migliorato il quadro istologico osseo e ridotto l'eccessivo *turnover* nella maggior parte dei soggetti con iperparatiroidismo. L'ipotesi derivata da studi preclinici della possibilità che cinacalcet induca la regressione dell'iperplasia paratiroidea (93), è stata valutata nell'uomo in uno studio retrospettivo osservazionale, pubblicato nel 2009 da Meola et al. (94); sono state analizzate con metodica eco-color-Doppler 28 ghiandole iperplastiche di 9 pazienti trattati con cinacalcet più derivati della Vitamina D, per un follow-up di 24-30 mesi. I risultati sono apparsi interessanti per le ghiandole di più piccolo volume (< a 500 mm³), nelle quali la riduzione volumetrica è stata significativa (da 233±115 mm³ al basale a 102±132 mm³; P=0.007), unitamente alla variazione del pattern di vascolarizzazione, mentre le variazioni non hanno raggiunto la significatività statistica nelle ghiandole > a 500 mm³. Le variazioni morfologiche non si accompagnavano peraltro ad una consensuale soppressione funzionale, poiché la sospensione della terapia con cinacalcet determinava un *rebound* della secrezione di PTH anche nei pazienti in cui si era registrata una riduzione volumetrica significativa, e non può chiaramente essere dimostrato da queste osservazioni, se i fenomeni involutivi siano dovuti ad una riduzione del volume cellulare piuttosto che a reali processi di apoptosi, come rilevato a livello sperimentale (95). Date le proprietà di questo farmaco di inibire la secrezione di PTH senza aumentare i livelli di calcemia e fosforemia, l'uso di cinacalcet in terapia combinata può essere vantaggioso poiché, consentendo il mantenimento di adeguati dosaggi degli attivatori dei VDR con basso rischio di ipercalcemia e iperfosforemia, aumenta le probabilità di controllare l'iperparatiroidismo secondario, specie in quei pazienti in cui la terapia convenzionale si è rivelata inefficace.

PARATIROIDECTOMIA

L'intervento chirurgico di paratiroidectomia trova indicazione qualora l'iperparatiroidismo secondario risulti refrattario alla terapia medica, di solito dopo un tentativo terapeutico che comprenda calcitriolo, analoghi della Vitamina D e calciomimetici, specie qualora non si riesca a controllare i livelli sierici di calcio, fosforo (4). Se non esistono studi controllati che valutino l'impatto dell'approccio chirurgico sui parametri di

outcome clinico, diversi Autori hanno dimostrato che si può ottenere un miglioramento dei parametri biochimici del metabolismo minerale fino a 5 anni di *follow-up* (96), sebbene in alcune serie l'incidenza di recidiva o al contrario di ipoparatiroidismo sia ancora elevata (97). In studio osservazionale retrospettivo su larga scala è stata riportata una riduzione della mortalità a lungo termine in pazienti sottoposti a paratiroidectomia rispetto ad una coorte di pazienti caso-controllo, sebbene il bias di selezione dei pazienti trattati chirurgicamente vs coloro trattati con terapia medica, possa limitare la validità di tale osservazione (98). Non ci sono dati di evidenza che facciano preferire l'intervento di paratiroidectomia totale con autotrapianto rispetto alla paratiroidectomia subtotala; al contrario è sconsigliabile procedere ad una paratiroidectomia totale per il rischio di ipoparatiroidismo grave e osteomalacia (4).

CONCLUSIONI

Le strategie terapeutiche per controllare l'iperparatiroidismo sono cambiate nell'ultima decade grazie all'introduzione di nuovi farmaci, che consentano di ottenere una efficace inibizione della sintesi del paratormone con minimo impatto sulla calcemia e fosforemia, e un possibile effetto favorevole sulla sopravvivenza dei pazienti: chelanti dei fosfati privi di calcio e alluminio, attivatori selettivi dei VDR (VDRA) e calciomimetici. Al momento non esistono dati di evidenza che consentano di stabilire uno schema terapeutico univoco per tutti i pazienti, ma è certo che il trattamento di una patologia così complessa dal punto di vista fisiopatologico non può avvalersi di una monoterapia; per contro la sequenza ottimale nella combinazione di chelanti, VDRA e calciomimetici non è stata ancora stabilita.

Le raccomandazioni KDIGO suggeriscono che la scelta del trattamento iniziale tenga conto nel singolo paziente, delle caratteristiche complessive della CKD-MBD, che comprendono non solo le anomalie dei parametri ematochimici, con particolare riguardo ai livelli di calcio e fosforo, ma anche le alterazioni del turnover osseo e la presenza o meno di calcificazioni vascolari. Il ruolo fisiopatologico primario del fosforo e le conseguenze cliniche negative dell'iperfosforemia, fanno del suo controllo uno dei cardini della terapia dell'iperparatiroidismo secondario, così come è nostra opinione che la rilevanza biologica della Vitamina D giustifichi l'uso dei VDRA come terapia di elezione nella prevenzione e trattamento dell'iperparatiroidismo, privilegiando l'uso dei VDRA selettivi, ora disponibili anche nella formulazione orale per la ridotta incidenza degli effetti collaterali, la più ampia finestra tera-

peutica e i possibili benefici in termini di protezione cardiaca e sopravvivenza. L'impiego dei calciomimetici rappresenta a nostro avviso un'arma importante nei casi in cui le altre terapie non permettano un adeguato controllo dei parametri del metabolismo minerale, grazie alla loro peculiare caratteristica di ridurre la calcemia e la fosforemia; va peraltro tenuto in considerazione il costo e la tollerabilità di tali farmaci. Si attendono inoltre i dati degli studi prospettici in corso per dimostrare gli effetti positivi su morbilità cardiovascolare e mortalità della terapia con calciomimetici associati a dosi fisiologiche di VDRA. Nella gestione clinica dei nuovi farmaci si deve comunque porre grande attenzione all'eventuale comparsa di ipercalcemia e/o iperfosforemia, essendo ormai riconosciuta la validità dell'associazione tra livelli di calcio, fosforo e rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause, nonché ad una eccessiva soppressione del paratormone e conseguente malattia adinamica ossea, per il rischio di una accelerata progressione delle calcificazioni vascolari.

RIASSUNTO

L'iperparatiroidismo secondario è una complicanza frequente della malattia renale cronica. Tale condizione si associa ad alterazioni del metabolismo minerale e osseo, nonché ad un aumento della mortalità e morbilità cardiovascolare. Nonostante l'impiego di molteplici terapie, il raggiungimento dei target biochimici consigliati dalle Linee Guida rimane subottimale e si ottiene solo in una minoranza dei pazienti in dialisi. Le recenti acquisizioni nell'ambito della fisiopatologia e lo sviluppo di nuovi farmaci, offrono nuove possibilità terapeutiche per migliorare il trattamento di tale patologia. In questo articolo vengono prese in esame le nuove strategie terapeutiche e le evidenze attualmente disponibili. Un "moderno" approccio al trattamento dell'iperparatiroidismo del paziente in dialisi si avvale dell'impiego di chelanti dei fosfati privi di calcio e alluminio, attivatori selettivi dei VDR (VDRA) e calciomimetici, tenuto conto dei possibili effetti sfavorevoli legati all'impiego di chelanti a base di alluminio e di calcitriolo. Al momento la sequenza ottimale nella combinazione di chelanti, VDRA e calciomimetici non è stata ancora stabilita e si attendono ulteriori dati circa l'influenza di tali terapie sull'incidenza di eventi cardiovascolari e sulla mortalità dei pazienti in dialisi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, et al. Which Targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2377-84. Epub 2007 Jul 18.
2. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 606-20.
3. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 519-30. Epub 2008 Jun 2.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76 (113): S1-130.
5. Eknoyan G, Levin A, Levin N. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.
6. Fernandez-Martin JL, et al. Guidelines and Bone Mineral management in facilities in the pan-european COSMOS study. (Abstract MP359). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 4): iv420.
7. Mazzaferro S, Brancaccio D, Cannella G, Messa P. The FARO Survey on the management of Secondary Hyperparathyroidism in Italy. Poster SA-PO2755. In: ASN; Philadelphia 2008.
8. Young EW, Akiba T, Albert JM, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (5 Suppl. 2): 34-8.
9. Cozzolino M, Galassi A, Gallieni M, Brancaccio D. Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: the role of paricalcitol. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6: 148-53.
10. Hutchinson AJ. Oral phosphate binders. *Kidney Int* 2009; 75: 906-14. Epub 2009 Mar 11.
11. Moe SM, Chertow GM. The case against calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 697-703. Epub 2006 Apr 26.
12. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S62-7.
13. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701.
14. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.
15. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
16. Brandenburg V, Meert N, Busch B, et al. Influence of sevelamer treatment on fetuin-A, CRP and indoxyl sulfate levels - results from a prospective crossover study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (Suppl. 4): S82.
17. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al.; CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-65. Epub 2008 Apr 18.
18. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130-7. Epub 2007 Aug 29.
19. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41. Epub 2007 Jan 3.
20. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, et al.; Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 405-12. Epub 2008 Jan 16.
21. Raggi P, James G, Burke SK, et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 764-72. Epub 2004 Dec 20.
22. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1653-61. Epub 2005 Jun 1.
23. De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P, et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006; 19 (Suppl. 9): S108-14.
24. Duggal A, Hanus M, Zhorov E, et al. Novel dosage forms and regimens for sevelamer-based phosphate binders. *J Ren Nutr* 2006; 16: 248-52. EMEA. 2007. Scientific discussion on Renegel. Procedure EMEA/H/ C000254/II/56, 1 June 2007.
25. Delmez J, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2007; 68: 386-91.
26. Gallieni M, Cozzolino M, Brancaccio D. Transient decrease of serum bicarbonate levels with Sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int* 2000; 57: 1776-7.
27. Dammert SJP, et al. The pharmacology of lanthanum carbonate (Fosrenol®): a new non-aluminium, non-calcium-based binder. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 204A.
28. Pennick M, Dammert SJ, Gill M. The pharmacokinetics and tissue distribution of lanthanum carbonate (Fosrenol), a new non-aluminum, non-calcium phosphate binder (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 380A.
29. Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, Sprague SM, Zeig S, Anger M. Fosrenol Overview Research Evaluation Study for Early Experience Study Group. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1437-45. Epub 2008 Jun 25.
30. Hutchison AJ, Laville M; SPD405-313 Lanthanum Study Group. Switching to lanthanum carbonate monotherapy provides effective phosphate control with a low tablet burden. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3677-84. Epub 2008 Jun 24.
31. Hutchinson AJ, Barnett ME, Krause R, Kwan JT, Siami GA. SPD405-309 Lanthanum Study Group. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: c15-23. Epub 2008 Jul 31.
32. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; (85): S73-8.
33. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, et al.; SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol* 2008; 70: 284-95.
34. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217-24. Epub 2006 Apr 4.

35. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. SPD405-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007; 71: 252-9. Epub 2006 Oct 11.
36. Sprague SM, Ross EA, Nath SD, Zhang P, Pratt RD, Krause R. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol* 2009; 72: 252-8.
37. Andrade LG, Garcia FD, Silva VS, et al. Dialysis encephalopathy secondary to aluminum toxicity, diagnosed by bone biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2581-2. Epub 2005 Aug 16.
38. González-Revaldería J, Casares M, de Paula M, Pascual T, Giner V, Miravalles E. Biochemical and hematological changes in low-level aluminum intoxication. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 221-5.
39. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74 (6): 2136-43.
40. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 429-36.
41. Issa LL, Leong GM, Sutherland RL, Eisman JA. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 879-90.
42. Brancaccio D, Bommer J, Coyne D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. *Drugs* 2007; 67 (14): 1981-98.
43. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)(2)D(2) and 1alpha-hydroxyvitamin D(2) on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1277-84.
44. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. A new analog of 1,25-(OH)2D3, 19-NOR-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 105-12.
45. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 279-84.
46. Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E. Differential effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 and 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 on calcium and phosphorus resorption in bone. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 980-5.
47. Lindberg J, Martin KJ, González EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001; 56: 315-23.
48. Martin KJ, Gonzales E, Lindberg J, et al. Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism: a double-blind multicenter randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S57-63.
49. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5 Suppl. 5): S45-50.
50. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-90.
51. Ross EA, Tian J, Abboud H, et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 97-106. Epub 2007 Oct 3.
52. Mitsopoulos E, Zanos S, Ginikopoulou E, Kyriklidou P, Meimaridou D, Sakellariou G. Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 114-21.
53. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
54. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25. Epub 2005 Feb 23.
55. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al.; Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-65. Epub 2006 Oct 4.
56. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80. Epub 2006 Jul 5.
57. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33-43.
58. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-60.
59. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
60. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001; 167: 4974-80.
61. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3. Epub 2006 Feb 23.
62. Hansen CM, Binderup L, Hamberg KJ, Carlberg C. Vitamin D and cancer: effects of 1,25(OH)2D3 and its analogs on growth control and tumorigenesis. *Front Biosci* 2001; 6: D820-48.
63. Coyne DW, Grieff M, Ahya SN, Giles K, Norwood K, Slatopolsky E. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1283-8.
64. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 860-6.
65. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709-15. Epub 2007 Jun 27.
66. Wu-Wong JR, Noonan W, Ma J, et al. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 90-8. Epub 2006 Apr 7.
67. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (43): 16810-5. Epub 2007 Oct 17.
68. Fryer RM, Rakestraw PA, Nakane M, et al. Differential inhibition of renin mRNA expression by paricalcitol and calcitriol in C57/BL6 mice. *Nephron Physiol* 2007; 106 (4): p76-81. Epub 2007 Jul 2.
69. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res* 2007; 44 (1): 11-8. Epub 2006 Dec 7.
70. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, et al. Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2 in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 2020-7.

71. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 20-8. Epub 2005 Aug 10.
72. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-8.
73. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8. Epub 2006 Nov 8.
74. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316-21.
75. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13. Epub 2007 Aug 8.
76. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11. Epub 2008 Jan 7.
77. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1629-37.
78. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.
79. Nemeth EF, Steffey ME, Fox J. The parathyroid calcium receptor: a novel therapeutic target for treating hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 275-9.
80. Valle C, Rodriguez M, Santamaria R, et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2430-6. Epub 2008 Jul 16.
81. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V, et al. Increased parathyroid hormone gene expression in secondary hyperparathyroidism of experimental uremia is reversed by calcimimetics: correlation with posttranslational modification of the trans acting factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 107-12. Epub 2005 Nov 16.
82. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2977-83.
83. Brown EM. The calcium-sensing receptor: physiology, pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007; 45: 139-67.
84. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
85. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67: 760-71.
86. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2186-93. Epub 2005 Jul 19.
87. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 36-45.
88. Block GA, Zeig S, Sugihara J, et al.; TARGET Investigators. Combined therapy with cinacalcet and low dose of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2311-8. Epub 2008 Feb 29.
89. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1718-25.
90. Ureña P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (9): 2852-9. Epub 2009 Apr 15.
91. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60-71. Epub 2008 Oct 1.
92. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008; 69: 269-78.
93. Colloton M, Shatzen E, Miller G, et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 67: 467-76.
94. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 982-9. Epub 2009 Jan 30.
95. Mizobuchi M, Ogata H, Hatamura I, et al. Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 11-6. Epub 2007 Aug 9.
96. Jofré R, López Gómez JM, Menárguez J, et al. Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int Suppl* 2003; (85): S97-100.
97. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1008-17.
98. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2010-6.