

LE LINEE GUIDA KDIGO SULLA DIAGNOSI E IL TRATTAMENTO DELLE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO MINERALE E OSSEO SECONDARIE A MALATTIA RENALE CRONICA: QUALI SONO LE NOVITÀ?

Monica Limardo, Giuseppe Pontoriero, Francesco Locatelli

Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale A. Manzoni, Lecco

PERCHÉ LE LINEE GUIDA KDIGO?

Le dimensioni della malattia renale cronica (CKD) sono oggi notevoli, in termini di impatto sanitario ed economico e, se da un lato è necessario ottimizzare la gestione dei pazienti in fase più avanzata di malattia (CKD stadio 5), dall'altro vi è un'elevata incidenza e prevalenza di pazienti nelle fasi precoci di malattia, per i quali sono necessarie una diagnosi precisa ed una terapia appropriata. Le alterazioni del metabolismo minerale ed osseo secondarie a CKD insorgono precocemente nel corso della CKD (1, 2) e numerosi studi hanno mostrato l'associazione tra queste alterazioni e la mortalità (3). Da ciò appare ancora più necessaria l'adozione di strategie terapeutiche efficaci finalizzate a prevenire la progressione di queste alterazioni e le loro conseguenze. In considerazione di questa esigenza sono state formulate, a partire dal 1993, nei vari Paesi, numerose raccomandazioni per guidare la pratica clinica. L'organismo internazionale KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (4), fondato nel 2003 e la cui missione è promuovere il coordinamento, la collaborazione e l'integrazione delle iniziative finalizzate a migliorare la cura ed i suoi risultati per i pazienti con CKD, ha promosso una "consensus conference" nella quale è stato definito il concetto stesso di CKD-MBD come patologia sistemica caratterizzata da alterazioni nei livelli di calcio, fosforo, PTH e vitamina D e/o, anomalie nel metabolismo osseo e/o calcificazioni vascolari o dei tessuti molli secondarie a CKD (2). Durante la stessa "consensus conference" è stato fissato l'obiettivo di sviluppare Linee Guida di comportamento clinico condivise a livello Internazionale, utilizzando un sistema di valutazione delle evidenze estremamente rigoroso, basandosi anche sull'esperienza delle principali Linee Guida, in particolare Statunitensi (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) (5) ed Europee (*European Best Practice Guidelines*) (6).

Frutto di questo complesso lavoro sono le Linee Guida Internazionali KDIGO "Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone

Disorder (CKD-MBD)" (7), pubblicate nel 2009 e tradotte in numerose lingue al fine di renderle accessibili al più vasto numero di Nefrologi in tutto il mondo.

LO SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA KDIGO

Le Linee Guida KDIGO 2009 sono le prime nel campo del metabolismo minerale prodotte da un organismo realmente Internazionale, che comprenda anche una forte rappresentanza Europea.

Il processo di sviluppo di queste Linee Guida ha seguito un approccio basato sull'evidenza con ricerca sistematica e revisione critica degli studi clinici rilevanti sull'argomento dei disordini del metabolismo minerale/osseo e delle calcificazioni vascolari/valvolari associati alla CKD. Per consentire una facile interpretazione delle raccomandazioni, il KDIGO ha impiegato un sistema di gradazione della qualità dell'evidenza, distinta in 4 gradi (grado A evidenza elevata, grado B evidenza moderata, grado C evidenza bassa, grado D evidenza molto bassa) e della forza delle raccomandazioni, distinta in due livelli: livello 1 (raccomandazione forte, "noi raccomandiamo"), in cui a raccomandazione può essere seguita come linea di condotta nella maggioranza dei casi, e livello 2 (raccomandazione debole, "noi suggeriamo") in cui la raccomandazione dovrebbe essere discussa con le parti in causa prima di essere adottata come linea di condotta comune. Purtroppo, le affermazioni di grado A, ossia con il massimo grado di evidenza, rappresentano una minoranza di tutte le raccomandazioni. Ciò è conseguenza, come sottolineato nelle stesse Linee Guida KDIGO, della limitatezza delle evidenze disponibili, per mancanza di studi clinici randomizzati, in particolare sugli *outcomes*. Questo sistema a gradi ha comunque consentito di ponderare e bilanciare le raccomandazioni e, nei casi in cui la revisione sistematica della letteratura non abbia dato risposte a specifici quesiti clinici, sono stati dati suggerimenti basati sull'opinione di esperti allo scopo di dare un orientamento sui possibili approcci percorribili. La predominanza di raccomandazioni

di livello 2 indica come debbano essere tenute ben presenti diverse circostanze cliniche, così come le preferenze del singolo paziente nell'implementare queste raccomandazioni.

COSA CAMBIA RISPETTO ALLE PRECEDENTI LINEE GUIDA K/DOQI?

La filosofia di fondo che ispira le Linee Guida KDIGO e sostanzialmente diversa rispetto a quella delle precedenti Linee Guida K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) (5): le prime, infatti, definiscono i limiti estremi di rischio per i vari parametri biochimici selezionati per il monitoraggio della CKD-MBD; le seconde, invece, indicano i limiti ottimali dei *target* da conseguire con la terapia.

Le Linee Guida KDIGO definiscono il pannello di parametri laboratoristici per la diagnosi e il monitoraggio di CKD-MBD, introducendo anche i livelli sierici di fosfatasi alcalina, accanto a quelli di calcio, fosforo e PTH. Il monitoraggio di tali parametri deve essere iniziato dal CKD stadio 3 e deve essere ripetuto con ragionevole frequenza, in base alla presenza di alterazioni dei parametri laboratoristici e in funzione all'andamento degli stessi. L'enfasi posta sull'andamento o *trend* dei parametri per guidare le scelte terapeutiche, piuttosto che sui loro valori assoluti, è un punto di novità rilevante introdotto dalle Linee Guida KDIGO. Questa raccomandazione induce ad intervenire con il giusto tempismo anche nei pazienti con valori di laboratorio ancora nei limiti, evitando fluttuazioni (in alcuni casi di natura iatrogena) che potrebbero risultare in seguito di più difficile gestione terapeutica. Tuttavia le Linee Guida KDIGO non fissano, nell'ambito del *range* di normalità, con esattezza "quando" intervenire.

Le Linee Guida KDIGO suggeriscono di valutare individualmente i valori di calcio e fosforo sierici, piuttosto che calcolare il costrutto matematico del loro prodotto; ciò perché questo prodotto non aggiunge ulteriore informazione rispetto alla valutazione dei due valori e le sue variazioni sono prevalentemente determinate dalle variazioni del fosforemia. In effetti, a nostro avviso, bisogna considerare che sebbene sia giusto valorizzare singolarmente i valori di calcemia e fosforemia, il loro prodotto, se correttamente interpretato, aggiunge informazioni in termini di rischio, senza nulla togliere alla valutazione dei singoli parametri e senza costi aggiuntivi. Non viene fissato un *target* di fosforemia, mentre viene sottolineato che i livelli di fosforemia dovrebbero essere mantenuti entro i limiti di normalità, sin dalle fasi precoci della malattia e si dovrebbe tendere a ridurli nei livelli di norma, anche nei pazienti con CKD stadio 5 in dialisi. In questo le KDIGO si differenziano dalle Linee Guida K/DOQI, che invece

davano limiti precisi per la fosforemia, più elevati (1.13-1.78 mmol/L) per i pazienti con CKD stadio 5 rispetto ai pazienti con CKD stadi 3-4 (0.87-1.48 mmol/L). I livelli di calcemia dovrebbero essere mantenuti entro il *range* di normalità in tutti i pazienti e, a differenza delle Linee Guida K/DOQI, non vi è la raccomandazione di mantenerli preferenzialmente all'interno della metà inferiore dell'intervallo di normalità. Come noto, queste raccomandazioni sono la conseguenza di risultati di ampi studi epidemiologici che mostrano un'associazione tra alterati livelli di fosforemia e calcemia e mortalità e morbilità.

Per la riduzione dei livelli di fosforemia, le Linee Guida KDIGO, a parte sconsigliare l'uso a lungo termine dei chelanti del fosforo a base di alluminio per la loro potenziale tossicità, lasciano la libertà di scelta della terapia chelante, considerata l'efficacia dei chelanti disponibili, e richiamano la necessità di personalizzare tale terapia in base alle caratteristiche individuali del paziente. Le KDIGO, considerato l'elevato rischio cardiovascolare dei pazienti con CKD consigliano comunque di mantenere limitato l'apporto di calcio, soprattutto nei pazienti con tendenza all'ipercalcemia o con calcificazione vascolari e/o con segni di malattia ossea adinamica e/o in presenza di livelli di PTH persistentemente bassi.

Le Linee Guida KDIGO consigliano la misurazione dei livelli di 25-idrossivitamina D (25(OH)D) nei pazienti con CKD al fine di correggerne l'eventuale deficit così come raccomandato nella popolazione generale. Purtroppo non sono disponibili studi che indichino i livelli desiderabili di 25(OH)D nei soggetti con CKD, né che provino l'utilità dell'intervento di correzione della carenza in termini di *outcomes* (come mortalità e morbilità) nei pazienti con CKD.

Le KDIGO fanno una precisazione riguardo la nomenclatura della vitamina D, consigliando l'uso del termine "vitamina D" solo per indicare la vitamina D2 (ergocalciferolo) e la vitamina D3 (colecalfiferolo); 25(OH)D per indicare ercalcidiolo e calcidiolo; calcitriolo per indicare 1-25-diidrossicolecalciferolo; analoghi della vitamina D per indicare tutti i derivati sintetici della vitamina D2 e D3.

Non essendo ancora noti i livelli ottimali di PTH, nei soggetti con CKD 3-5 non in dialisi, che presentino livelli di PTH al di sopra della norma, le Linee Guida KDIGO suggeriscono di valutare e innanzitutto correggere la possibile presenza di iperfosforemia, ipocalcemia e la carenza di 25(OH)D, mediante una dieta a ridotto contenuto di fosforo, l'uso di chelanti, i supplementi di calcio e/o di vitamina D nativa; nei pazienti in cui i livelli di PTH siano in progressivo aumento e stabilmente al di sopra della norma nonostante la correzione dei precedenti parametri, iniziare la terapia con calcitriolo o analoghi della vitamina D. Per i pazienti con CKD sta-

dio 5 in trattamento dialitico viene indicato un intervallo compreso tra 2 e 9 volte il limite superiore di norma. Anche in questo caso viene sottolineata l'importanza del tempismo dell'intervento, in funzione non dei valori assoluti ma del *trend* e delle variazioni anche all'interno di questo *range*, al fine di prevenire oscillazioni dei valori di PTH, che potrebbero risultare in seguito di più difficile gestione terapeutica. Per quanto riguarda le strategie terapeutiche per il controllo dei livelli di PTH, le Linee Guida KDIGO lasciano libertà riguardo il tipo di trattamento (calcitriolo o analoghi della vitamina D / calciomimetici / associazione tra calcitriolo o analoghi della vitamina D e calciomimetici) e offrono orientamenti su possibili provvedimenti utili in determinate situazioni cliniche. Nei casi in cui la terapia medica non sia efficace nel controllo dell'iperparatiroidismo secondario, le Linee Guida KDIGO raccomandano la paratiroidectomia, poiché essa si è dimostrata efficace nel migliorare i livelli di calcio, fosforo e PTH, anche se sottolineano come manchino studi clinici randomizzati di confronto sugli *outcomes* tra paratiroidectomia e terapia medica. Per mancanza di studi clinici randomizzati, le KDIGO non indicano quale debba essere il tipo di paratiroidectomia da preferire tra paratiroidectomia subtotale e paratiroidectomia totale con reimpianto ectopico di tessuto paratiroideo, mentre specificano che la paratiroidectomia totale senza reimpianto può essere controindicata nei pazienti con CKD stadio 5 in attesa di trapianto.

La misurazione periodica dei livelli di fosfatasi alcalina, insieme ai livelli di PTH, viene raccomandata in quanto valori elevati o bassi sono risultati predittivi del *turnover* osseo. Le Linee Guida KDIGO non raccomandano lo studio di routine della densità ossea che, diversamente dalla popolazione generale, non sembra predire il rischio di frattura né il tipo di patologia ossea nei pazienti con CKD-MBD.

Pesando l'utilità delle procedure diagnostiche in funzione dei possibili provvedimenti clinici e considerando come test semplici e diffusi possano risultare assai utili nella maggioranza delle situazioni cliniche, anche in contesti con risorse economiche limitate, viene raccomandata l'esecuzione di una radiografia dell'addome e di un ecocardiogramma per la stadiazione delle calcificazioni vascolari e valvolari nella pratica clinica comune.

LE LINEE GUIDA SONO PER LA POPOLAZIONE ED IL MEDICO PER IL PAZIENTE

Poiché le Linee Guida KDIGO si propongono di essere globali e quindi di poter essere applicate in una molteplicità di contesti diversi, esse hanno caratteristiche di generalità, mentre il compito di dare direttive

più precise, armonizzandole con le diverse realtà geografiche e loro caratteristiche specifiche, deve essere affidato a raccomandazioni locali. La naturale conseguenza di ciò è che se un Nefrologo cercasse nelle Linee Guida KDIGO un algoritmo o una definizione precisa dell'iter diagnostico-terapeutico da seguire pedissequamente nella pratica clinica, vedrebbe deluse le proprie aspettative. Le Linee Guida KDIGO danno molti più gradi di libertà rispetto alla precedenti Linee Guida e questo induce il Nefrologo a conoscerle e a decidere come implementarle nella realtà clinica in cui opera e nel singolo paziente. Ciò implica che il Nefrologo che conosce le Linee Guida si possa anche discostare da esse in una situazione clinica e per il singolo paziente purché ciò avvenga con una scelta motivata e consapevole. In altre parole, la natura Internazionale delle Linee Guida si estrinseca prima di tutto nella condivisione delle evidenze, ma prevede che l'implementazione delle raccomandazioni venga decisa a livello locale, sulla base delle risorse Sanitarie a disposizione e delle condizioni individuali di ogni singolo paziente, al fine di garantire la migliore cura possibile compatibilmente con le risorse disponibili. Il tutto può essere riassunto nel motto: "globalizzazione delle evidenze e localizzazione della implementazione delle stesse" e col fatto che "una sola taglia non può andare a tutti".

CONCLUSIONI

Con la formulazione delle Linee Guida KDIGO un enorme lavoro è stato fatto per sintetizzare e rendere nel modo più corretto e bilanciato le conoscenze attualmente disponibili sulla CKD-MBD e per far convergere queste conoscenze in raccomandazioni condivise a livello Internazionale. Molte evidenze sono ancora mancanti e molto dovrà essere fatto in futuro dalla comunità nefrologica mondiale per avere risultati soprattutto in merito agli *outcomes*.

Le Linee Guida KDIGO rappresentano oggi uno strumento prezioso per la gestione orientata della CKD-MBD e rappresentano la base per una implementazione locale delle raccomandazioni sulla base delle risorse Sanitarie a disposizione e delle condizioni individuali di ogni singolo paziente, al fine di garantire la migliore cura possibile.

Giova infine ricordare che le Linee Guida sono fatte per aiutare il medico ed il paziente a scegliere la terapia migliore e non in modo distorto per "*malpractice*".

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Prof. Francesco Locatelli
Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Ospedale A. Manzoni
Via dell'Eremo 9/11
23900 Lecco
e-mail: f.locatelli@ospedale.lecco.it

BIBLIOGRAFIA

1. 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 (1): 31-8.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69 (11): 1945-53.
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 (3): 519-30.
4. Levey AS, Atkins R, Koresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72 (3): 247-59.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.
6. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, et al. European Best Practice Guidelines; European Renal Best Practice. European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (7): 2162-6.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.