

Linee guida per la diagnosi precoce e il trattamento della malattia renale cronica negli adulti

Antonino Cartabellotta^{1*}, Giuseppe Quintaliani²

¹Medico Chirurgo, Fondazione GIMBE, ²Medico Chirurgo, SC Nefrologia Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedale di Perugia. Chairman Comitato del Governo Clinico, Società Italiana di Nefrologia

Dopo la pubblicazione nel 2012 di una definizione e una classificazione della malattia renale cronica (MRC) condivise a livello internazionale, sono proliferate pubblicazioni relative a vari aspetti della MRC: diagnosi, fattori di rischio di progressione, rilevanti fattori prognostici¹. Inoltre, è ancora vivo il dibattito sui criteri utilizzati per la definizione della MRC e sulle precise modalità con cui l'invecchiamento influenza la MRC e le sue sequele^{2,3}.

Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha aggiornato le raccomandazioni precedenti sulla classificazione della MRC⁴, basandosi sia sul *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)⁵, sia sui dati prognostici provenienti da studi osservazionali di grandi dimensioni. Il NICE ha inoltre avvertito la necessità di una migliore identificazione dei pazienti a rischio di outcome sfavorevoli e di trattare alcuni argomenti fondamentali correlati al trattamento della MRC, inclusa la frequenza di monitoraggio, la progressione, l'insufficienza renale acuta e il sistema di blocco del sistema renina-angiotensina.

Questo articolo sintetizza le più recenti raccomandazioni del NICE⁶, basate su una revisione sistematica delle migliori evidenze disponibili e sull'esplicita considerazione della costo-efficacia degli interventi sanitari. Quando le evidenze sono limitate, le raccomandazioni si basano sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guidelines Development Group* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

1. Indagini diagnostiche

- I laboratori di analisi dovrebbero:
 - utilizzare l'equazione *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) per stimare la velocità di filtrazione glomerulare - *glomerular filtration rate* (GFR) - della creatinina, usando misure calibrate secondo standard internazionali
 - utilizzare test di creatinina specifici (es. quelli enzimatici) possibilmente con scarti minimi tendenziali verso lo zero, piuttosto che la spettrometria di massa con isotopi
 - partecipare a programmi di valutazione della qualità per la calibratura della creatinina

[Raccomandazione basata su studi osservazionali di alta qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Box. Definizioni

- **Cistatina C.** Marker endogeno alternativo di filtrazione che può essere usato per stimare la GFR. In soggetti con GFR >45 ml/min/1,73 m², la stima della GFR basata sulla cistatina C, specialmente in assenza di proteinuria, è un marker più accurato degli esiti clinici, rispetto alla stima basata sulla creatinina^{7,8}.
- **Marker di malattia renale.** Includono: albuminuria (rapporto urinario albumina:creatinina >3 mg/mmol), anomalie del sedimento urinario (ematuria, cilindri di globuli rossi o di globuli bianchi, depositi di grasso, cilindri granulari e cellule tubulo-epiteliali), alterazioni elettrolitiche e altre anomalie causate da disordini tubulari, alterazioni istologiche, anomalie strutturali evidenziate dall'imaging, precedente trapianto di rene.

- Considerare per la diagnosi iniziale la stima della GFR basata sulla cistatina C (box) per confermare o escludere MRC in soggetti con:

- GFR tra 45 e 59 ml/min/1,73 m² da almeno 90 giorni, e
- assenza di proteinuria o di altri marker di malattia renale (box)

[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da moderata a elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Non porre diagnosi di MRC nei soggetti con:
 - GFR basata sulla creatinina tra 45-59 mL/min/1.73 m², e
 - GFR basata sulla cistatina C >60 mL/min/1.73 m², e
 - nessun altro marker di malattia renale

Citazione. Cartabellotta A, Quintaliani G. Linee guida per la diagnosi precoce e il trattamento della malattia renale cronica negli adulti. *Evidence* 2014;6(10): e1000090.

Pubblicato 16 ottobre 2014

Copyright. © 2014 Cartabellotta. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Fonti di finanziamento. Nessuna.

Conflitti d'interesse. Nessuno dichiarato

Provenienza. Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

[Raccomandazione basata su studi osservazionali di qualità da moderata a elevata, su un'analisi economica e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Per evidenziare e identificare la proteinuria, utilizzare preferibilmente il rapporto urinario albumina:creatinina, piuttosto che quello proteine:creatinina, per la sua maggiore sensibilità a bassi livelli di proteinuria. Per la quantificazione e il monitoraggio di livelli elevati di proteinuria (rapporto albumina:creatinina >70 mg/mmol), il rapporto proteine:creatinina può essere un'alternativa. Nei pazienti diabetici è raccomandato il rapporto urinario albumina:creatinina. [Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- Prescrivere test per l'identificazione della MRC usando la stima della GFR basata sulla creatinina e il rapporto urinario albumina:creatinina nei pazienti con uno o più dei seguenti fattori di rischio:

- diabete
- ipertensione
- insufficienza renale acuta
- malattia cardiovascolare (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco cronico, vasculopatia periferica, malattia cerebrovascolare)
- malattie delle vie urinarie: litiasi renale, ipertrofia prostatica
- malattie sistemiche con potenziale interessamento renale (es. lupus eritematoso sistemico)
- storia familiare di insufficienza renale terminale o malattia renale ereditaria
- rilevazione casuale di ematuria

[Raccomandazione basata su meta-analisi di elevata qualità condotte su dati di pazienti individuali]

- riduzione della GFR associata a un aumentato rischio di outcome sfavorevole
- aumento del rapporto albumina:creatinina associato a una riduzione della GFR che moltiplica il rischio di outcome sfavorevoli

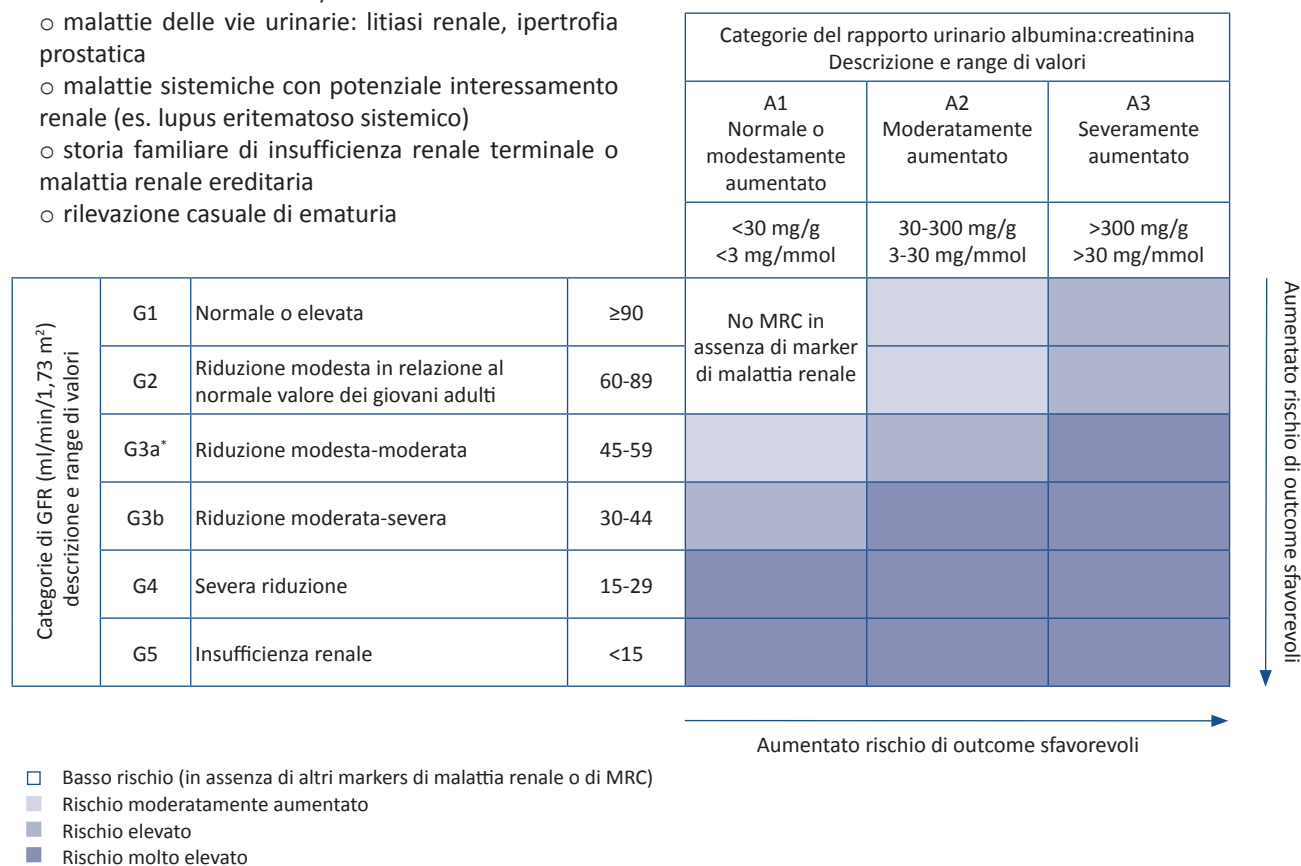
[Raccomandazione basata su meta-analisi di elevata qualità effettuate su dati di pazienti individuali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

2. Classificazione della malattia renale cronica

- Classificare la MRC utilizzando la combinazione tra le categorie di GFR e quelle del rapporto urinario albumina:creatinina (figura 1).

- Essere consapevoli che l'aumento del rapporto urinario albumina:creatinina si associa a un aumento del rischio di outcome sfavorevoli.

- Un reperto occasionale di proteinuria clinicamente rilevante dovrebbe sempre essere considerato nel contesto della categoria di GFR.



* Nei pazienti con MRC stadio G3aA1 prendere in considerazione l'uso della GFR basata sulla cistatina C

Figura 1. Classificazione della MRC utilizzando la GFR e le categorie del rapporto urinario albumina:creatinina (adattata con permesso da KDIGO 2012⁵)

3. Indicazioni per l'ecografia renale

• Prescrivere un'ecografia renale a tutti i pazienti con MRC e:

- progressione accelerata della MRC
- ematuria persistente, visibile o invisibile
- sintomi di ostruzione urinaria
- storia familiare di rene policistico nei pazienti di età >20 anni
- GFR <30 mL/min/1.73 m² (categoria GFR G4 o G5)
- indicazione alla biopsia renale, secondo valutazione del nefrologo

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

- stima della GFR e del rapporto urinario albumina:creatinina effettuata con modelli meno recenti, tenendo conto che la progressione della MRC spesso non è lineare
- comorbidità, in particolare scompenso cardiaco
- modifiche della terapia (antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici)
- malattie intercorrenti
- preferenza per la terapia conservativa della MRC

[Raccomandazione basata su evidenze indirette da studi retrospettivi di coorte di qualità da bassa a elevata, e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

4. Frequenza di monitoraggio

• Utilizzare la figura 2 per stabilire la frequenza di monitoraggio nei pazienti con MRC o a rischio di MRC, personalizzandola sulle caratteristiche del soggetto e tenendo conto della causa sottostante di MRC.

• Monitorare lo sviluppo o la progressione della MRC per almeno 2-3 anni dopo un episodio di insufficienza renale acuta, anche se i livelli ematici di creatinina sono

rientrati nella norma.

[Raccomandazioni basate su studi retrospettivi di coorte di qualità moderata]

5. Progressione della malattia renale cronica

- La progressione accelerata di MRC viene definita come:
 - consistente riduzione della GFR ≥25% e un cambiamento di categoria di GFR nell'arco dei 12 mesi, *op-pure*
 - consistente riduzione della GFR di 15 ml/min/1,73 m² per anno

[Raccomandazione basata su studi retrospettivi di coorte di elevata qualità e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

6. Self-management

- Garantire tutte le condizioni volte a:
 - informare della loro diagnosi i pazienti con MRC
 - condividere con i pazienti le decisioni terapeutiche
 - incoraggiare il self-management fornendo informazioni su livelli di pressione arteriosa, disassuefazione al fumo, esercizio fisico, dieta e farmaci
 - rendere i pazienti in grado di prendere decisioni consapevoli e informate

[Raccomandazione basata su evidenze di elevata qualità da uno studio qualitativo, su evidenze di costo-efficacia e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Categorie di GFR (mL/min/1,73 m ²) descrizione e range di valori				Categorie del rapporto urinario albumina:creatinina Descrizione e range di valori		
				A1 Normale o modestamente aumentato	A2 Moderatamente aumentato	A3 Severamente aumentato
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normale o elevata	≥90	≤1	1	≥1	
G2	Riduzione modesta in relazione al normale valore dei giovani adulti	60-89	≤1	1	≥1	
G3a*	Riduzione modesta-moderata	45-59	1	1	2	
G3b	Riduzione moderata-severa	30-44	≤2	2	≥2	
G4	Severa riduzione	15-29	2	2	3	
G5	Insufficienza renale	<15	4	4	≥4	

Aumentato rischio di progressione

Aumentato rischio di progressione

Figura 2. Frequenza di monitoraggio del GFR nei pazienti con MRC o a rischio di MRC (adattata con permesso da KDIGO 2012⁵)

Tutti i pazienti con MRC dovrebbero essere incoraggiati a: praticare attività fisica, condurre una vita sana, astenersi dal fumo, ridurre l'assunzione di sale a meno di 6/g al giorno.

7. Criteri per l'invio allo specialista

- Dovrebbero essere inviati a una valutazione specialistica i pazienti con MRC e:
 - GFR <30 mL/min/1.73 m² (categoria GFR G4 o G5), affetti o meno da diabete^a
 - rapporto urinario albumina:creatinina ≥70 mg/mmol, non conseguente al diabete già adeguatamente trattato
 - rapporto urinario albumina:creatinina ≥30 mg/mmol (categoria A3) in presenza di ematuria
 - consistente riduzione della GFR ≥25% e cambiamento di categoria di GFR, o consistente diminuzione della GFR ≥15 mL/min/1.73 m² nell'arco dei 12 mesi
 - scarso controllo dell'ipertensione nonostante l'uso di almeno quattro farmaci antipertensivi a dosi terapeutiche
 - malattia rara o genetica, sospetta o nota, che può causare MRC
 - sospetta stenosi dell'arteria renale
- I soggetti con MRC e ostruzione delle vie urinarie dovrebbero di norma essere inviati ai servizi specialistici di urologia, a meno che non sia necessario un intervento medico urgente (es. terapia dell'iperpotassiemia, uremia severa, acidosi, sovraccarico idrico).

[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]

8. Terapia farmacologica

8.1. Scelta degli antipertensivi e controllo pressorio^b

- Prescrivere un antagonista del sistema renina-angiotensina a basso costo ai pazienti con MRC e:
 - diabete e rapporto urinario di albumina:creatinina ≥3 mg/mmol (categoria A2 o A3)
 - ipertensione e rapporto urinario albumina: creatinina ≥30 mg/mmol (categoria A3)
 - rapporto albumina:creatinina ≥70 mg/mmol (categoria A2 o A3) indipendentemente da ipertensione o malattia cardiovascolare

[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da molto elevata a bassa e su evidenze di costo-efficacia]

- Nei pazienti con MRC non prescrivere una combinazione di antagonisti del sistema renina-angiotensina. *[Rac-*

comandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da moderata a molto bassa]

- Nei pazienti non diabetici con MRC, ipertensione e un rapporto urinario albumina:creatinina <30 mg/mmol (categoria A1 e A2) seguire le raccomandazioni della linea guida sull'ipertensione⁹. *[Raccomandazione basata su evidenze da trial controllati randomizzati di qualità da elevata a molto bassa e su evidenze di costo-efficacia]*
- Nei pazienti con MRC l'obiettivo è mantenere la pressione sistolica <140mmHg (valori desiderati 120-139 mmHg) e la pressione diastolica <90 mmHg^c.
- Nei pazienti con MRC e diabete e in quelli con rapporto urinario albumina:creatinina ≥70 mg/mmol (categoria A3), l'obiettivo è mantenere la pressione arteriosa <130 mmHg (valori desiderati 120-129 mmHg) e quella diastolica <80 mmHg^c.

8.2. Antiaggreganti

- Prescrivere antiaggreganti a pazienti con MRC per la prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare, tenendo sempre in considerazione l'aumentato rischio di sanguinamento. *[Raccomandazione basata su studi osservazionali e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

9. Potenziali ostacoli all'implementazione

Le soglie per la diagnosi di MRC e la definizione della sua progressione rimangono controverse. Nella popolazione adulta, l'equazione basata sulla creatinina CKD-EPI riduce l'errore della stima della GFR e ha una maggiore precisione, permettendo di assegnare alle giuste categorie i pazienti a rischio più elevato di morte per qualunque causa, di mortalità cardiovascolare, di infarto miocardico, di progressione della MRC e di insufficienza renale terminale^{10,11}.

La classificazione tramite la GFR è attualmente integrata dalla categorizzazione del rapporto albumina:creatinina. Forti evidenze dimostrano che sia una ridotta GFR sia un elevato rapporto urinario albumina:creatinina sono correlati in maniera indipendente alla mortalità, a eventi cardiovascolari, alla progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale e anche all'insufficienza renale acuta. Nonostante l'assenza di trial clinici condotti su pazienti con differenti categorie di rapporto urinario albumina:creatinina, l'albuminuria aumenta il rischio di insufficienza renale acuta e questa è predittiva della progressione di MRC. Le diagnosi di MRC in soggetti senza una proteinuria significativa nella categoria G3–A1, specialmente nelle persone anziane, sono

^a In caso di un reperto isolato e stabile, una consulenza specialistica potrebbe non essere indicata ed essere sufficiente solo un consiglio. L'obiettivo è di evitare un tardivo invio allo specialista dei soggetti in cui la progressione della malattia può necessitare un trattamento sostitutivo della funzione renale entro un anno

^b Le evidenze che supportano questi criteri riguardano esclusivamente i pazienti di età >70 anni.

^c Le raccomandazioni per il controllo dell'ipertensione nei pazienti con MRC, diabete e rapporto urinario di albumina:creatinina ≥3 mg/mmol (categoria A2 e A3) non sono state aggiornate.

in costante aumento, suscitando preoccupazioni rispetto al fenomeno dell'*overdiagnosis*. Grazie alla cistatina C è possibile identificare i pazienti a rischio più elevato di outcome sfavorevoli, inclusa l'insufficienza renale cronica terminale, riducendo le preoccupazioni sulla potenziale *overdiagnosis* e sulla classificazione della malattia.

Altra questione controversa è la definizione di progressione della MRC. La raccomandazione è supportata dai risultati di studi recenti e riconosce sia la variabilità della creatinina serica nella valutazione della GFR, sia il fatto che la progressione della malattia renale spesso non è lineare¹²⁻¹⁴. È stato adottato il termine "progressione accelerata" nella consapevolezza che il declino segnalato nella GFR tra pazienti con MRC può essere più basso⁵. Infine, la classificazione sulla base della GFR e del rapporto urinario albumina:creatinina fornisce un quadro di riferimento per la frequenza di monitoraggio dei pazienti con MRC accertata, supportando l'eventuale decisione di invio allo specialista.

10. Quali raccomandazioni per la ricerca futura?

Il GDG ha identificato alcune aree prioritarie per la ricerca:

- Gli interventi educazionali e di supporto offerti dai professionisti sanitari aumentano nei pazienti le competenze, la sicurezza e la fiducia nel gestire la propria condizione e migliorano gli esiti clinici?
- Nei pazienti con MRC a rischio molto elevato di malattia cardiovascolare, qual è l'efficacia di basse dosi di aspirina, rispetto al placebo, per la prevenzione primaria della malattia cardiovascolare?
- Nei soggetti con MRC di età >75 anni, qual è l'efficacia dei bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone?
- Nei pazienti con MRC a maggior rischio di progressione, qual è l'efficacia e la costo-efficacia dei farmaci ipouricemizzanti sulla progressione della MRC e sulla mortalità?
- Nei pazienti con iperparatiroidismo secondario dovuto alla MRC, il trattamento con vitamina D, o suoi analoghi, migliora gli esiti clinici?

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
2. Conte G, Minutolo R, De Nicola L. Pro: thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:770-4.
3. Glasscock R. Con: thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:774-9.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. Royal College of Physicians, 2008. (Report No CG73.)
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work

Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

6. National Clinical Guideline Centre. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence, July 2014. Disponibile a: www.nice.org.uk/Guidance/CG182. Ultimo accesso 16 ottobre 2014

7. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urinary albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011;305:1545-52.

8. Waheed S, Matsushita K, Astor BC, Hoogeveen RC, Ballantyne C, Coresh J. Combined association of creatinine, albuminuria, and cystatin C with all-cause mortality and cardiovascular and kidney outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:434-42.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults (Clinical Guideline 127). August 2011. Disponibile a: www.nice.org.uk/Guidance/CG127. Ultimo accesso 16 ottobre 2014.

10. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307:1941-51.

11. Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR, for the Alberta Kidney Disease Network. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis* 2012;60:241-9.

12. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014;311:2518-31.

13. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, et al. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;59:504-12.

14. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR, Pavkov ME, Taylor L, Gupta I, et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 2012;59:513-22.