

OSTEODISTROFIA RENALE: LE NUOVE LINEE GUIDA KDIGO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Capitolo 4.1. Trattamento di CKD-MBD: mantenimento dei livelli plasmatici di calcemia e fosfatemia

4.1.1. Nei pazienti in stadio G3a-5D, il **trattamento** del CKD-MBD si deve basare sul **monitoraggio seriato** di calcemia, fosfatemia e PTH, considerati nel loro insieme (raccomandazione senza grado).

4.1.2. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si suggerisce di **riportare gli elevati livelli di fosfatemia** all'interno del **range** di normalità (raccomandazione di grado 2C).

*Commento: in considerazione della nota correlazione fra iperfosfatemia e mortalità, le linee guida del 2009 suggerivano il mantenimento di normali livelli di fosfatemia in tutti i pazienti con CKD G3a-4. Tuttavia, uno studio recente (6), che ha confrontato la terapia chelante del fosfato con placebo in pazienti in stadio G3b-4 e valori di fosfatemia nella norma prima di iniziare il trattamento, ha dimostrato un minimo decremento della fosfatemia, nessun effetto sui livelli di FGF-23 e un aumento delle calcificazioni coronariche nel gruppo trattato. Questo risultato ha portato a rivalutare la reale efficacia e sicurezza dei chelanti del fosfato in questa tipologia di pazienti, per cui, sulla base delle evidenze attuali, il precedente suggerimento di mantenere i livelli di fosfatemia nel range di norma è stato abbandonato a favore di un **trattamento focalizzato solo sui pazienti con franca iperfosfatemia.***

4.1.3. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si suggerisce di **evitare l'ipercalcemia** (raccomandazione di grado 2C).

4.1.4. Nei pazienti in stadio G5D, si suggerisce di usare una concentrazione di **calcio nel dialisato** compresa fra 1.25 e 1.50 mmol/L (raccomandazione di grado 2C).

*Commento: le linee guida del 2009 sostenevano il concetto che i pazienti che sviluppavano ipocalcemia in corso di terapia con calcio-mimetici dovevano ricevere supplementazione con calcio; tuttavia, lo studio EVOLVE (7) non ha dimostrato nessuna associazione cardio-vascolare negativa con livelli di calcio lievemente o moderatamente ridotti nel gruppo trattato con cinacalcet. La raccomandazione è, quindi, quella di un **approccio personalizzato al trattamento dell'ipocalcemia**, anche se i pazienti con ipocalcemia importante o sintomatica potrebbero ancora beneficiare dalla terapia per prevenire effetti avversi.*

4.1.5. Nei pazienti in stadio G3a-5D, la decisione se impostare un **trattamento** per abbassare i livelli di **fosfatemia** deve basarsi su livelli di fosforo progressivamente e/o persistentemente elevati (raccomandazione senza grado).

4.1.6. Nei pazienti adulti in stadio G3a-5D sottoposti a trattamento per abbassare i livelli di fosfatemia, si suggerisce di ridurre la dose dei **chelanti del fosforo** contenenti calcio (raccomandazione di grado 2B).

*Commento: le evidenze della letteratura (8,9-11) hanno dimostrato che i chelanti del fosforo contenenti calcio non modificano in modo sostanziale il bilancio del fosforo, mentre apportano un potenziale danno in termini di calcificazioni vascolari. La raccomandazione è stata quindi aggiornata per chiarire che i chelanti del fosforo possono essere **indicati solo per i casi di iperfosfatemia progressiva e persistente e non per la sua prevenzione**, e che non tutti i chelanti del fosforo sono intercambiabili.*

4.1.7. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si raccomanda di evitare l'uso a lungo termine di chelanti del fosforo contenenti **alluminio** e nei pazienti in stadio G5D di evitare la contaminazione del dialisato con alluminio, per prevenirne l'intossicazione (raccomandazione di grado 1C).

Stadi dell'insufficienza renale cronica	
Stadio	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	< 15
G5D	In dialisi



4.1.8. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si suggerisce una **dieta a basso introito alimentare di fosforo** nel trattamento dell'iperfosfatemia, da sola o in associazione con altre terapie (raccomandazione di grado 2D).

*Commento: poiché gli studi su vari tipi di educazione alimentare hanno portato a risultati diversi per il controllo della fosfatemia, la precedente raccomandazione sulla restrizione dietetica di fosforo è stata rivista, suggerendo che le sorgenti alimentari di fosfati devono essere meglio precisate e che si deve **focalizzare l'educazione del paziente sulle scelte migliori.***

Capitolo 4.2. Trattamento di CKD-MBD: elevati valori di PTH

4.2.1. Anche se nei pazienti in stadio G3a-5 (non in dialisi), il **livello ottimale di PTH** non è noto, nei pazienti con livelli di PTH in progressivo aumento o persistentemente al di sopra del limite superiore di norma si suggerisce di valutare la modifica di alcuni fattori causali, come iperfosfatemia e ipocalcemia, elevato apporto alimentare di fosforo e ipovitaminosi D (raccomandazione di grado 2C).

*Commento: la precedente raccomandazione è stata rivista per sottolineare come sia importante non tanto una singola determinazione del PTH, quanto il suo **trend nel tempo** (valori che aumentano progressivamente o che sono persistentemente al di sopra del limite superiore di normalità).*

4.2.2. Nei pazienti in stadio G3a-5 (non in dialisi), si suggerisce di non usare routinariamente **calcitriolo e analoghi della vitamina D** (raccomandazione di grado 2C): è ragionevole riservarne l'uso ai pazienti in stadio G4-5 con iperparatiroidismo severo e progressivo (raccomandazione senza grado).

*Commento: la prevenzione e il trattamento dell'iperparatiroidismo sono importanti, in quanto valori elevati di PTH sono associati con aumentata morbilità e mortalità nei pazienti con CKD. Le linee guida del 2009 citavano studi che dimostravano la capacità del calcitriolo e degli analoghi della vitamina D nel ridurre i livelli di PTH, tuttavia mancavano evidenze dell'impatto sugli esiti cardio-vascolari. Le nuove linee guida del 2017 portano i risultati di due studi. Lo studio PRIMO (12) ha confrontato paracalcitolo vs placebo per 48 settimane in pazienti con CKD in stadio G3a-4, ipertrofia lieve-moderata del ventricolo sinistro e livelli di PTH di 50-300 pg/mL, dimostrando che il paracalcitolo non riduce l'ipertrofia cardiaca e non modifica la funzione diastolica. Lo studio OPERA (13) ha confrontato paracalcitolo vs placebo per 52 settimane in pazienti con CKD in stadio G3a-5, ipertrofia del ventricolo sinistro e livelli di PTH ≥ 55 pg/mL, senza trovare differenze fra i due gruppi nell'endpoint primario (riduzione dell'ipertrofia cardiaca) e secondario (funzione sistolica e diastolica). Ne deriva che il rapporto rischio/beneficio per trattare aumenti moderati di PTH non è più favorevole e che, quindi, l'uso del calcitriolo e degli analoghi della vitamina D debba essere riservato solo **ai casi di iperparatiroidismo severo e progressivo.***

4.2.3. Nei pazienti in stadio G5D, si suggerisce di **mantenere i livelli di PTH** in un *range* fra 2 e 9 volte il limite superiore di norma del laboratorio (raccomandazione di grado 2C).

4.2.4. Nei pazienti in stadio G5D, **per abbassare i livelli di PTH** si suggerisce l'uso di calcio-mimetici, calcitriolo o analoghi della vitamina D o una combinazione di calcio-mimetici con calcitriolo o analoghi della vitamina D (raccomandazione di grado 2B).

4.2.5. Nei pazienti in stadio G3a-5D con iperparatiroidismo severo che non rispondono alla terapia farmacologica, si suggerisce la **paratiroidectomia** (raccomandazione di grado 2B).

Capitolo 4.3. Trattamento di CKD-MBD: osteoporosi

4.3.2. Nei pazienti in stadio G3a-b, con PTH nel *range* di normalità e osteoporosi e/o alto rischio di frattura, si suggerisce un **trattamento anti-osteoporosi** come nella popolazione generale (raccomandazione di grado 2B).

4.3.3. Nei pazienti in stadio G3a-5D, con alterazioni biochimiche e bassa BMD e/o fratture da fragilità, si suggerisce che la scelta terapeutica tenga conto dell'entità e della reversibilità delle alterazioni biochimiche e della progressione della CKD nel tempo, considerando come opzione la **biopsia ossea** (raccomandazione di grado 2D).

Commento: l'opzione biopsia ossea, che rimane l'unica strategia per identificare l'istotipo di osteodistrofia renale, viene citata per ricordare che un trattamento anti-riassorbitivo può peggiorare un CKD-MBD a basso turn-over e che il denosumab può determinare, più frequentemente rispetto agli amino-bisfosfonati, episodi di ipocalcemia nei pazienti con CKD.

Conclusioni

Nella pratica clinica dell'endocrinologo esperto di metabolismo minerale e osseo, sono utili le seguenti raccomandazioni per i pazienti con insufficienza renale cronica:

- nei pazienti con CKD G3a-5D, è utile il dosaggio della 25OHD al basale e in corso di *follow-up* e **l'ipovitaminosi D deve essere corretta con la stessa strategia usata nella popolazione generale**, con l'utilizzo di forme di vitamina D non idrossilate in posizione 1-alfa (colecalfiferolo, calcifediolo);
- nei pazienti con CKD non in dialisi, **il calcitriolo e gli analoghi della vitamina D non devono essere usati routinariamente** per il potenziale rischio di ipercalcemia, mentre sono una possibile opzione terapeutica per quei pazienti con livelli di PTH che aumentano progressivamente nel tempo o che sono persistentemente al di sopra del limite superiore di normalità;
- nella valutazione biochimica del metabolismo osseo nei pazienti con CKD G3a-5D, **valori molto alti o molto bassi di PTH e ALP ossea sono predittivi, rispettivamente, di osteodistrofia renale ad alto o basso turn-over osseo**, al contrario il CTX sierico riveste scarso significato clinico;
- nei pazienti con CKD G3a-5D, è **utile eseguire la densitometria ossea**, in quanto predittiva del rischio fratturativo;
- nei pazienti con CKD G3a-b con PTH nel *range* di normalità e osteoporosi e/o alto rischio di frattura, **si suggerisce un trattamento anti-osteoporosi come nella popolazione generale**;
- nei pazienti con CKD G3a-5D con alterazioni biochimiche e bassa BMD e/o fratture da fragilità, **la scelta terapeutica deve tenere conto dell'entità e della reversibilità delle alterazioni biochimiche e della progressione della CKD nel tempo**, considerando come opzione la biopsia ossea;
- nei pazienti con CKD G3a-4, **la biopsia ossea non è più un requisito essenziale per l'inizio della terapia anti-riassorbitiva**, in quanto ci sono dati di efficacia dei farmaci in questa tipologia di pazienti (rimane comunque valida la considerazione che solo l'isto-morfometria permette di identificare i pazienti con CKD-MBD a basso *turn-over*, che potrebbero essere danneggiati dalla terapia con amino-bisfosfonati o denosumab).

Bibliografia

1. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med* [2018, 168: 422-30](#).
2. Evenepoel P, D'Haese P, Bacchetta J, et al; ERA-EDTA working group on CKD-MBD. Bone biopsy practice patterns across Europe: the European Renal Osteodystrophy initiative - a position paper. *Nephrol Dial Transplant* [2017, 32: 1608-13](#).
3. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* [2011, 26: 1829-35](#).
4. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* [2010, 56: 57-68](#).
5. Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, et al. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. *Iran J Kidney Dis* [2014, 8: 461-6](#).
6. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* [2012, 23: 1407-15](#).

7. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al; for the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis. The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *Circulation* [2015, 132: 27-39](#).
8. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* [2013, 83: 959-66](#).
9. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* [2012, 7: 487-93](#).
10. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al; INDEPENDENT Study Investigators. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* [2013, 62: 771-8](#).
11. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int* [2016, 90: 1184-90](#).
12. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* [2012, 307: 674-84](#).
13. Wang AY, Fang F, Chan J, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* [2014, 25: 175-86](#).