

## **PDPA PER LA MALATTIA RENALE CRONICA**

### **Linee di indirizzo della Regione Toscana**

#### **Allegato A**

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 19 del 06/08/2020



**Regione Toscana**



Articolazione funzionale dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell'art. 49 ter della l.r. 40/2005:

- a) Coordinatore;
- b) Ufficio di coordinamento;
- c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell'OTGC  
Dr. Mario Cecchi

Segretario dell'OTGC  
Dr.ssa Maria Teresa Mechi

Supporto amministrativo:  
Stefania Della Luna  
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell'Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni>

Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte utilizzando la seguente dicitura: Tratto da (*TITOLO DEL DOCUMENTO*), Organismo Toscano per il Governo Clinico, Settore qualità dei servizi e reti cliniche, Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione sociale, Regione Toscana.

## INDICE

1. Premessa	p.	3
2. Scopo		4
3. Campo di applicazione e destinatari		4
4. Modalità operative - Fasi del percorso assistenziale		5
4.1. Identificazione dei soggetti a rischio di MRC		6
4.2. Invio al nefrologo secondo criteri condivisi		6
4.3. Diagnosi delle patologie nefrologiche complesse		7
4.4. Gestione dei pazienti a lenta progressione		7
4.5. Gestione di eventi acuti correlati alla patologia renale		8
4.6. Sorveglianza e trattamento dei pazienti con MRC avanzata o con più rapido declino della funzione renale		9
4.7. Percorso educativo del paziente negli stadi avanzati di malattia		9
4.8. Gestione delle terapie sostitutive (dialisi e trapianto) e delle loro complicanze		9
4.9. Mantenimento in sorveglianza e avvio alle cure palliative		10
Elenco allegati		11
1. Popolazioni a rischio		12
2. Metodi misurazione filtrato glomerulare		12
3. Esami da eseguire prima di inviare il paziente a prima visita nefrologica e da esibire al momento della visita		12
4. I concetti di proteinuria significativa, progressione di Malattia renale e di ipertensione refrattaria		13
5. Terapia dell'anemia nei pazienti con malattia renale cronica		13
6. Vitamina D e Calcio		14
7. Indicazioni per una terapia dietetico-nutrizionale		16
8. Utilizzo dei farmaci nella Malattia Renale Cronica		17
9. Documento di indirizzo per la Malattia Renale Cronica del Ministero della Salute		17
10. Indicatori per il PDTA		17

A cura:

**Sottocommissione Regionale sulla Malattia Renale Cronica**

Commissione Regionale Permanente Cronicità  
Organismo Tecnico per il Governo Clinico

Componenti Sottocommissione Regionale Malattia Renale Cronica:

Conti Paolo (Coordinatore)

Alti Elisabetta

Casani Aldo

Cirami Calogero

Cropi Emanuele

Dattolo Piero

Egidi Maria Francesca

Garosi Guido

Mura Carlo

Panichi Vincenzo

Romboni Daniela

Rosati Alberto

Sacchetti Sandra

In collaborazione con il Consiglio dei Cittadini per la Salute della Regione Toscana (ai sensi della l.r. 75/2017 e della DGRT 177/2018).

## 1. PREMESSA

La malattia renale cronica (MRC) è definita come una condizione di alterata funzione renale, alterazioni del sedimento urinario o alterazioni morfologiche che persistono per più di 3 mesi ed è classificata in 5 stadi di crescente gravità. È una patologia molto diffusa nel mondo, con una prevalenza crescente nella popolazione generale, stimata in circa 10% della popolazione.

La MRC rappresenta un problema di salute emergente sia per l'aumento dell'età media della popolazione, sia per un miglior controllo terapeutico delle malattie cronico - degenerative.

È una condizione clinica pericolosa sia perché può essere il preludio allo sviluppo dell'End Stage Renal Disease (ESRD), cioè lo stadio finale della malattia renale laddove la dialisi e il trapianto costituiscono i trattamenti di prima scelta, sia come fattore di rischio CV e di mortalità generale. L'evoluzione verso stadi sempre più avanzati e in particolare l'inizio della terapia sostitutiva (con tutte le problematiche legate ai costi ed alla complessità organizzativa della terapia dialitica e del trapianto renale) non è un percorso obbligato ed ineluttabile: una parte dei pazienti va incontro molto prima ad eventi fatali per complicanze legate all'età, alle comorbidità, soprattutto CV, e non raggiunge l'ESRD.

In ogni caso, i pazienti in uno stadio di MRC tra 4 e 5 presentano un rischio di mortalità per patologie cardiovascolari di 2-4 volte superiore a quello della popolazione generale, mentre i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio hanno un rischio fino a 20 volte superiore.

Non tutti i pazienti con MRC, inoltre, presentano lo stesso declino della funzione renale. Alcuni progrediscono lentamente (slow progressors), altri hanno un'evoluzione rapida verso l'insufficienza renale di tipo severo (fast progressors). Questa diversa evoluzione della malattia è legata, oltre alle caratteristiche individuali dei pazienti, anche al concorso di numerosi altri fattori (diagnosi precoce, capacità diagnostica e facilità di accesso alle cure, aderenza alla terapia, etc. etc.) che possono essere modificati con un adeguato piano assistenziale.

Emerge, quindi, la necessità di attuare nuovi modelli di assistenza che consentano d'individuare e prendere in carico tutti i pazienti con qualsiasi stadio di MRC e tutti coloro che, per le loro condizioni cliniche, siano a rischio di svilupparla.

L'elevato carico assistenziale della gestione della MRC richiede una forte integrazione tra tutti gli attori coinvolti, a cominciare dal medico di famiglia, per una precoce individuazione dei fattori di rischio ed un tempestivo ed appropriato invio alle strutture specialistiche.

Una diagnosi precoce consente, infatti, un miglior controllo della malattia e un ritardo nella sua evoluzione, con riduzione delle complicanze a medio e lungo termine e ad un eventuale trattamento sostitutivo, mentre i programmi di sorveglianza continuativa permettono il controllo costante dei marcatori clinici e biologici della velocità di progressione della MRC, permettendo interventi terapeutici personalizzati.

Questo PDTA si pone l'obiettivo di superare una modalità di gestione in cui sia previsto l'affidamento al nefrologo di qualsiasi paziente con MRC, indipendentemente dallo stadio della malattia. Prevede infatti una gestione proattiva dei pazienti con MRC in fase stabile e senza complicanze gravi da parte di un team multiprofessionale definito dal modello Reti cliniche integrate e strutturate, che coinvolge il Medico di Medicina Generale (MMG), i vari Specialisti e gli altri professionisti sanitari.

L'obiettivo è quello di prevenire lo sviluppo della malattia nei pazienti a rischio, migliorare gli esiti clinici nei vari stadi di MRC, ottimizzare la qualità della prestazione sanitaria razionalizzando l'impiego delle risorse, ritardare il più possibile il raggiungimento dell'ESRD, prevenire e ridurre le complicanze cardiovascolari e la mortalità ad esse connessa.

Come tutti gli strumenti di indirizzo, il documento non può prevedere tutte le sfumature cliniche o organizzative né sostituire la responsabilità degli operatori sanitari, ma rappresenta uno strumento di supporto e di indirizzo della Regione Toscana per tendere all' uniformità delle procedure in linea con i dati della letteratura

## 2. SCOPO

Il modello assistenziale si pone i seguenti obiettivi:

- Identificare le persone a rischio di sviluppare la malattia renale cronica.
- Diagnosticare precocemente e monitorare attivamente l'andamento della patologia
- Ritardare la progressione della MRC
- Prevenire o ritardare le possibili complicanze.
- Ridurre il rischio di presa in carico tardiva da parte del medico specialista (late referral)
- Offrire al paziente tutte le possibili terapie sostitutive della funzione renale in maniera tempestiva e condivisa
- Migliorare la qualità di vita ed il reinserimento sociale
- Garantire percorsi conservativi o palliativi per il fine vita

## 3. CAMPO DI APPLICAZIONE E DESTINATARI

La presa in carico precoce del paziente con MRC e la condivisione di questi pazienti fra nefrologo e MMG costituiscono il perno su cui si articolano i diversi livelli di cura.

Sono possibili almeno *tre diversi livelli assistenziali*:

1. Territorio
2. Gestione ambulatoriale
3. Gestione ospedaliera

Il paziente usufruisce dei servizi di ciascuno dei tre livelli secondo lo stadio della MRC in rapporto all'evoluzione della malattia e delle sue complicanze.

Gli elementi organizzativi sui quali poggia l'intero percorso del paziente nefropatico sono:

1. Strutture organizzative di riferimento dei medici di Medicina Generale
2. Le strutture di Nefrologia e Dialisi
3. I servizi Dietetici
4. Altri servizi sanitari che possono essere coinvolti nella gestione del paziente nefropatico.

Gli strumenti attraverso i quali si realizza il PDTA sono

1. Formazione
2. Condivisione di strumenti di informazione
3. Indicatori di percorso e di esito, per la verifica della sua efficacia

La velocità di realizzazione del PDTA è funzionale alle possibilità organizzative delle varie zone di appartenenza delle UUOO Nefrologia.

Nella maggior parte dei casi è il medico di Medicina Generale ad entrare in contatto con il paziente con sospetto o rischio di nefropatia e per il quale si pone la eventuale necessità di riferimento nefrologico.

#### 4. MODALITÀ OPERATIVE

##### Fasi del percorso assistenziale

Il paziente nefropatico costituisce il tipico esempio di paziente con malattia cronica che richiede un approccio di squadra e una strutturazione dei processi di cura. Nel corso del suo cammino verso la cronicità ogni paziente va incontro a esigenze cliniche diverse, strutturate su differenti livelli, che sono comunque parte di un unico processo di cura e che comprendono:

1. Identificazione dei soggetti a rischio di MRC: compito generalmente affidato al **MMG**;
2. Invio al nefrologo secondo criteri condivisi (**MMG**);
3. Diagnosi delle patologie nefrologiche complesse ed inizio delle terapie specifiche, compiti questi generalmente affidati al **nefrologo**;
4. Gestione dei pazienti a lenta progressione e promozione di corretti stili di vita, compiti affidati prevalentemente al **MMG**, secondo schemi di sorveglianza e trattamento condivisi ed integrati;
5. Gestione di eventi acuti correlati alla patologia renale, che devono essere riconosciuti dal MMG, ma che richiedono interventi clinici ad alta specificità: effettuati generalmente in regime di RO/DH/DS nefrologico (**Nefrologo**);
6. Sorveglianza e trattamento dei pazienti con MRC avanzata o con più rapido declino della funzione renale (fastprogressors) e con maggiore numero di patologie concomitanti: affidata prevalentemente al **nefrologo**;
7. Percorso educativo del paziente negli stadi avanzati di malattia (IV e V stadio) riguardo le necessità terapeutiche, dietetiche, di preparazione al trattamento dialitico sostitutivo e quando possibile al trapianto precoce: affidata prevalentemente al nefrologo e/o ad un team multidisciplinare con diverse figure professionali coinvolte (**nefrologo, infermiere case manager, dietista, psicologo, assistente sociale, chirurgo trapiantatore e chirurgo vascolare**);
8. Gestione delle terapie sostitutive (dialisi e trapianto) e delle loro complicanze: affidata prevalentemente alle **strutture di nefrologia e dialisi**;
9. Mantenimento in sorveglianza e presa in carico da parte dell'**équipe multiprofessionale** di una minoranza di pazienti che scelgono di non entrare in dialisi e quindi vengono avviati a cure di tipo palliativo.

#### 4.1. Identificazione dei soggetti a rischio di MRC

Ruolo sentinella del MMG: Appropriatelyzza di invio alla consulenza specialistica prima visita e Visita di controllo.

Una diagnosi precoce ed un adeguato trattamento possono prevenire o rallentare gli outcomes sfavorevoli della MRC. L'importanza di individuare precocemente il danno renale propone immediatamente all'attenzione l'opportunità di uno screening sistematico nell'ambito della usuale attività del MMG.

Si consiglia di sottoporre ad indagini diagnostiche di primo livello le popolazioni a rischio (All. 1).

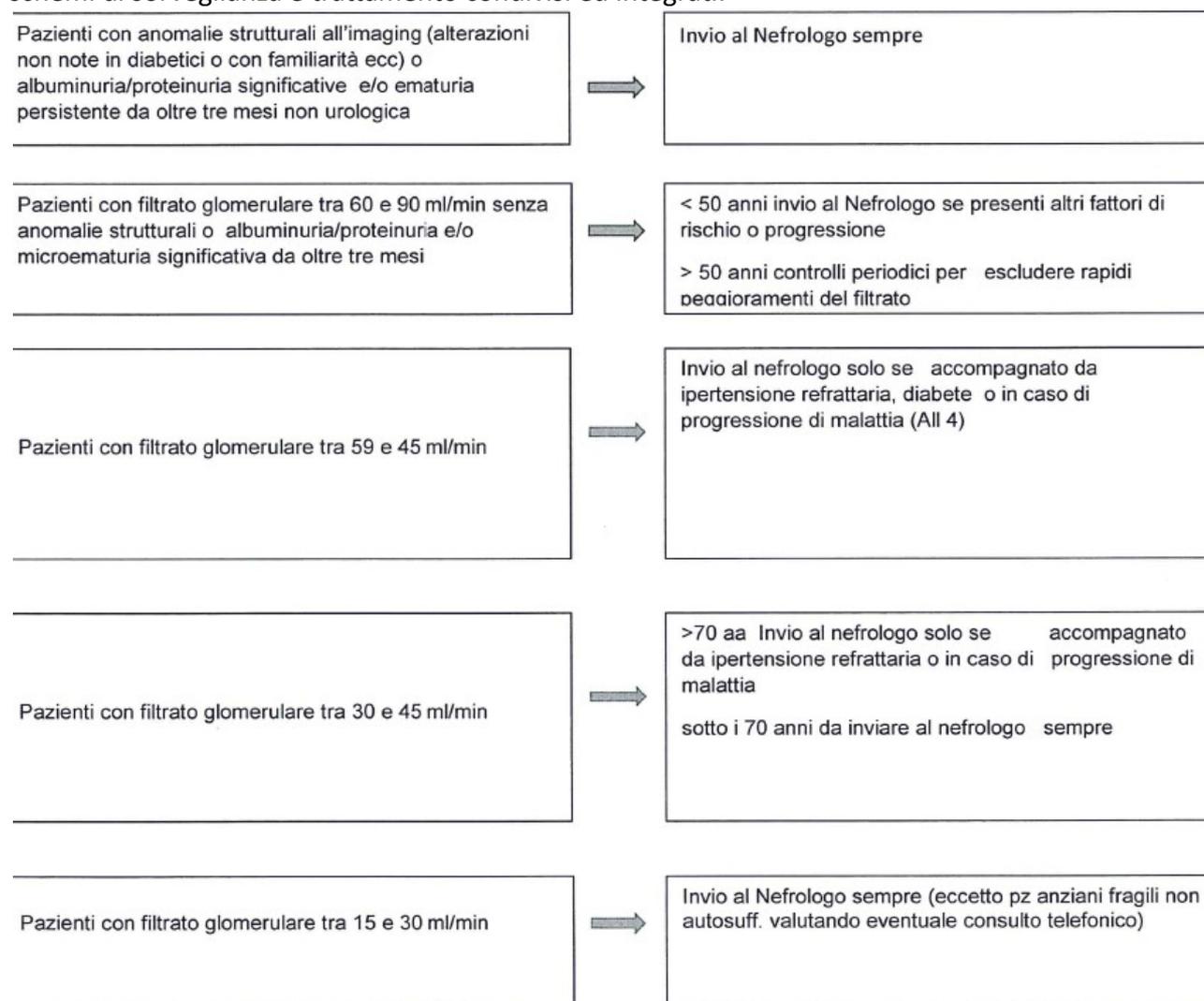
Gli strumenti diagnostici di primo livello sono:

- misura (Creatinina Clearance) o stima del filtrato (eGFR /cVFG) con apposite formule (All. 2)
- esame completo delle urine
- albuminuria (diabetici)

La realizzazione di un questo modello assistenziale complesso prevede diversi livelli di assistenza correlati al valore del filtrato glomerulare (GFR/VFG).

#### 4.2. Invio al nefrologo secondo criteri condivisi

Una volta identificati questi soggetti in alcuni casi devono essere avviati a valutazione nefrologica con un set minimo di esami (All. 3), altre volte possono essere monitorati dal MMG secondo schemi di sorveglianza e trattamento condivisi ed integrati:



Per ciò che riguarda le modalità di invio necessitano di **valutazione nefrologica urgente** le seguenti condizioni:

- Riscontro VFG  $\leq 30$  ml/min non noto in precedenza
- Peggioramento acuto della funzione renale (aumento creatininemia  $\geq 50\%$  entro una settimana)
- Sindrome Nefrosica con stato anasarcatico
- Potassiemia tra 6 e 6,5 mEq/L, in paziente già in terapia con ACE o ARBs e/o antialdosteronici

I pazienti con le condizioni sotto elencate devono invece essere inviati urgentemente al **Pronto Soccorso**:

- Insufficienza renale Acuta oligoanurica
- Edema polmonare o sovraccarico idrosalino grave
- Iperpotassiemia grave ( $K \geq 6,5$  mEq/L)
- Iposodiemia grave ( $Na < 130$  mEq/L)
- Grave Acidosi metabolica

#### 4.3. Diagnosi delle patologie nefrologiche complesse

La diagnosi delle patologie è compito del nefrologo che prende in carico il paziente e organizza l'iter diagnostico in regime ambulatoriale/DH/DS/RO.

Gli strumenti diagnostici utilizzati possono prevedere ulteriori indagini di laboratorio e indagini di tipo morfologico, immunitario, istopatologico e genetiche.

#### 4.4. Gestione dei pazienti a lenta progressione

Alcuni pazienti con MRC presentano un declino lento della funzione renale, i cosiddetti slow-progressors, e la loro gestione è compito prevalente o esclusivo del MMG. In questi casi gli esami e la frequenza dei controlli possono variare in base alla tipologia del paziente, ai valori di VFG e proteinuria, alla velocità di progressione della malattia (velocità di perdita di filtrato) ed alle comorbidità. Il follow-up può prevedere la necessità del solo controllo della funzionalità renale, oppure l'esecuzione di ulteriori esami ematochimici e strumentali.

In linea generale negli stadi 1-2-3 i controlli saranno decisi dal MMG, negli stadi avanzati saranno stabiliti dal medico specialista.

#### Quadro sinottico frequenza minima interventi (CDK NICE)

**Stadio Descrizione GFR(ml(min). Frequenza consigliata dei controlli**

1 Evidenza danno renale	>90	12 mesi (MMG)
2 Evidenza danno renale	60-89	12 mesi (MMG)
3 A	45-59	6 mesi (MMG e specialista)
3 B	30-44	6 mesi (MMG e specialista)
4	15-29	A giudizio dello specialista
5	<15	A giudizio dello specialista

### **Principali interventi terapeutici.**

Trattamento adeguato delle malattie concomitanti.

I valori target da raggiungere per un ottimale controllo pressorio nei pazienti con malattia renale cronica senza proteinuria dovrebbero essere inferiori a 135-85 mmHg.

In presenza di proteinuria superiore ad 1 grammo/die il target deve essere ridotto a valori inferiori a 130-80 mmHg.

I farmaci che hanno dimostrato efficacia nel rallentamento della progressione della malattia renale cronica con proteinuria sono quelli che bloccano l'attività del sistema Renina - Angiotensina: ACEInibitori e Sartani. Al di là dei trial specifici l'effetto di questi farmaci deve essere considerato come un effetto di classe.

Per il raggiungimento dei target pressori sono impiegabili tutti i farmaci antiipertensivi (ca-antagonisti, beta-bloccanti, vasodilatatori periferici, vasodilatatori centrali, diuretici, etc.).

Le complicanze della malattia renale cronica vanno ricercate precocemente, a partire dallo stadio 2 e vanno trattate precocemente al fine di prevenire l'instaurarsi di danni organici definitivi.

Per il trattamento dell'anemia è opportuna la valutazione della crasi ferrica e l'utilizzo di eritropoietina, preferibilmente a somministrazione sottocutanea, secondo indicazioni AIFA (All. 5).

Con il progredire della MRC, alla riduzione del VFG, si associa un'alterazione del metabolismo minerale ed osseo e dell'equilibrio acido-base. È necessario mantenere Ca e P e PTH negli intervalli di normalità e correggere il deficit di vit D (All. 6).

La nutrizione ha un ruolo importante in tutti gli stadi della MRC. Il trattamento dietetico ipoproteico e ipofosforico risulta, in casi specifici, molto importante nel rallentare la progressione, ma soprattutto nel ridurre le complicanze ed i sintomi dell'uremia (All. 7)

Una volta posta la diagnosi di malattia renale cronica per una corretta gestione del paziente è necessario:

1. Trattare la nefropatia di base qualora sia disponibile una terapia specifica per la nefropatia in questione (es. Glomerulonefriti). Questo aspetto è di competenza prettamente nefrologica.
2. Controllare le complicanze della nefropatia (es. complicanze trombotiche in corso di sindrome nefrosica, tossicità da accumulo di farmaci eliminati principalmente per via renale). Anche questi aspetti ricadono sotto la competenza del Nefrologo.
3. Controllare le complicanze dell'insufficienza renale: anemia, iperparatiroidismo secondario, malnutrizione, acidosi, iperkaliemia. Questi aspetti sono abitualmente gestiti dal Nefrologo con il supporto del Medico di Medicina Generale.
4. Controllare i fattori di progressione come ipertensione non controllata, scompenso glicometabolico, dislipidemie, proteinuria, iperuricemia, obesità, ipomobilità, fumo.

Questi aspetti competono principalmente al Medico di Medicina Generale.

Nella MRC di stadio I, II, IIIa (soggetto anziano) a meno di specifiche indicazioni dello specialista al momento della diagnosi, sarà il MMG a stabilire la cadenza del follow up con controlli bioumorali semestrali o annuali.

Nella MRC di stadio III (soggetto giovane), IIIb, IV, V e nelle patologie sistemiche sarà lo specialista a prendersi in carico la programmazione delle visite di controllo e degli accertamenti necessari.

#### **4.5. Gestione di eventi acuti correlati alla patologia renale**

È importante che il MMG identifichi tutte quelle cause potenzialmente reversibili che possono contribuire al peggioramento della funzione renale per attuare con tempestività gli interventi opportuni e eventualmente richiedere una visita non programmata di controllo, anche con

carattere di urgenza in caso di significativi peggioramenti della funzione renale, aumento significativo dei valori di creatinina rispetto al controllo nei tre mesi precedenti, disionie pericolose, sindrome nefrosica.

Le principali cause reversibili che peggiorano la funzione renale sono:

- Ipotensione, ipovolemia reale, ipovolemia efficace (cirrosi, sindrome nefrosica);
- Uropatia ostruttiva;
- Infezione delle vie urinarie;
- Malattie reno - vascolari;
- Uso di FANS o di altri farmaci nefrotossici;
- Grave ipopotassiemia o ipercalcemia;
- Utilizzo di farmaci potenzialmente pericolosi in caso di significativa disidratazione non corretta adeguatamente (diarrea, vomito) con veloce peggioramento della funzione renale (inibitori del RAS, metformina, FANS, diuretici) e che dovrebbero essere immediatamente sospesi;
- Inadeguato controllo pressorio in politerapia (assunzione di più di tre farmaci antipertensivi);
- Progressiva ritenzione idrosalina.

#### **4.6. Sorveglianza e trattamento dei pazienti con MRC avanzata o con più rapido declino della funzione renale**

Tutte le strutture nefrologiche della regione devono prevedere ambulatori per la gestione della malattia renale cronica avanzata dove si mettono in atto tutti i presidi utili al rallentamento della progressione della MRC e alla prevenzione e trattamento delle sue complicanze. La gestione è affidata prevalentemente al nefrologo che, laddove possibile, si avvale di altre figure professionali quali il dietista e l'infermiere case manager. Si raccomanda particolare attenzione a preservare il patrimonio vascolare del paziente.

#### **4.7. Percorso educativo del paziente negli stadi avanzati di malattia**

Si tratta di un approccio multi professionale e multi disciplinare finalizzato all'orientamento e alla preparazione del paziente al trattamento sostitutivo dialitico e/o al trapianto. Le figure professionali coinvolte sono, oltre al **nefrologo, infermiere case manager, dietista, psicologo, assistente sociale, chirurgo trapiantatore e chirurgo vascolare**.

Ogni centro di nefrologia deve costruire percorsi che coinvolgano queste figure per:

- favorire l'accettazione del trattamento dialitico;
- permettere una scelta consapevole del trattamento dialitico;
- favorire la partecipazione attiva e l'incremento della dialisi peritoneale domiciliare;
- preservare il patrimonio venoso dei pazienti e favorire un ingresso in dialisi in modo pianificato, avendo pronto un adeguato accesso vascolare;
- incrementare il numero di donazioni da vivente e il trapianto preemptive.

#### **4.8. Gestione delle terapie sostitutive (dialisi e trapianto) e delle loro complicanze**

Le strutture di Nefrologia e Dialisi gestiscono i trattamenti sostitutivi dialitici avendo anche come obiettivo la domiciliarizzazione del trattamento e organizzano percorsi dedicati, includendo anche percorsi rivolti alla prevenzione terziaria nei dializzati e nei trapiantati. Per la gestione del follow up post trapianto è strutturata una rete di nefrologi e infermieri esperti di trapianto presso tutti i centri nefrologici della regione.

#### **4.9. Mantenimento in sorveglianza e avvio alle cure palliative**

La possibilità di prospettare ad un paziente una terapia conservativa non dialitica è un'opzione sempre più frequente date le caratteristiche demografiche e cliniche delle persone che sviluppano uremia terminale per le quali la dialisi non rappresenta **sempre** la scelta più appropriata. Da qui la necessità di creare un percorso che integri le cure nefrologiche con il trattamento dei sintomi ed il “prendersi cura” della persona fino alle fasi finali della vita con l'obiettivo di offrire un percorso assistenziale integrato attraverso un approccio palliativo precoce, secondo il modello delle cure simultanee. Alla base vi è la necessità di una équipe multidisciplinare e multiprofessionale che pianifichi le fasi di questo percorso.

**ELENCO ALLEGATI**

1. POPOLAZIONI A RISCHIO
2. METODI MISURAZIONE FILTRATO GLOMERULARE
3. ESAMI DA ESEGUIRE PRIMA DI INVIARE IL PAZIENTE A PRIMA VISITA NEFROLOGICA E DA ESIBIRE AL MOMENTO DELLA VISITA
4. I CONCETTI DI PROTEINURIA SIGNIFICATIVA, PROGRESSIONE DI MALATTIA RENALE E DI IPERTENSIONE REFRAATTARIA
5. TERAPIA DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA
6. VITAMINA D E CALCIO
7. INDICAZIONI PER UNA TERAPIA DIETETICA-NUTRIZIONALE
8. UTILIZZO DEI FARMACI NELLA MALATTIA RENALE CRONICA
9. DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA MALATTIA RENALE CRONICA DEL MINISTERO DELLA SALUTE
10. INDICATORI

## **ALLEGATO 1 POPOLAZIONI A RISCHIO**

- Età >65 anni;
- Presenza di Diabete;
- Ipertensione Arteriosa;
- Obesità;
- Pregressa storia di Danno Renale Acuto (Aki);
- Presenza di Malattie multisistemiche con potenziale coinvolgimento renale;
- Familiarità per Malattia Renale Cronica;
- Malattie cardiovascolari;
- Anamnesi per Patologie Urologiche rilevanti.

## **ALLEGATO 2 METODI DI MISURAZIONE DEL FILTRATO GLOMERULARE**

Formula CKD-EPI (è quella utilizzata nei laboratori pubblici per calcolare il GFR nelle persone <75aa, è la formula di scelta nella maggior parte della popolazione, è la più performante).

$GFR = 141 \times \min(Creat/k, 1)^\alpha \times \max(Creat/k, 1) - 1,209 \times 0,993 Età \times C$

C: maschio/bianco = 1; femmina = 1,018; nero = 1,159

k: maschi = 0,9; femmine = 0,7

α: maschi: - 0,411; femmine: - 0,329

Formula MDRD-4 (può essere un'alternativa valida ma è meno performante della CKD-EPI).

Cl. Creat. =  $1,86 \times Creat^{-1,154} \times età^{-0.203} \times K1 \times K2$ .

razza bianca: K1 = 1,00; razza nera: K1 = 1,21

maschio: K2 = 1,00; femmina: K2 = 0,742

Formula di Cockcroft-Gault (è meno performante delle altre due, può essere più indicata nei pazienti obesi).

Uomini Cl. Creat. =  $(140-età) \times peso\ ideale\ (kg) \times 72 \times Creatininemia$

Donne Cl. Creat. =  $idem \times 0,85$

Poi va normalizzata per la superficie corporea

Essendo la CKD –EPI la formula utilizzata abitualmente nei nostri laboratori è quella più consigliata. Nel singolo soggetto, comunque, la stima deve essere sempre fatta utilizzando la stessa formula.

La clearance della creatinina resta lo standard di riferimento per la misurazione della funzione renale per la quale però è fondamentale una corretta raccolta delle urine delle 24 h. È da preferirsi nelle nefropatie in fase acuta.

## **ALLEGATO 3 ESAMI DA ESEGUIRE PRIMA DI INVIARE IL PAZIENTE A PRIMA VISITA NEFROLOGICA E DA ESIBIRE AL MOMENTO DELLA VISITA**

- Creatininemia, azotemia, elettroliti, glicemia, assetto lipidico, emocromo, uricemia, bilancio ferro (Ferritina, Sideremia, Transferrina);

- Proteinuria o albuminuria (Proteinuria 24h o Rapporto albumina/creatinina (A/Cr) o Rapporto proteine/Creatinina (P/Cr) ), Es urine completo;
- Ca - fosforo, PTH;
- Ecografia renale (in ogni caso non anteriore ai due anni).

#### **ALLEGATO 4**

#### **I CONCETTI DI PROTEINURIA SIGNIFICATIVA, PROGRESSIONE DI MALATTIA RENALE E DI IPERTENSIONE REFRATTARIA**

- Si parla di progressione come riduzione dell'eGFR >5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Sup.Corp. in un anno, o >10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> S.C. in 5 anni. Per il valore clinico considerare l'aspettativa di vita.
- Si parla di ipertensione refrattaria quando si hanno valori al di fuori dei limiti nonostante l'aderenza ad adeguate modificazioni dello stile di vita e ad una terapia farmacologica costituita da almeno tre classi di farmaci a dosi adeguate, una delle quali è rappresentata da un diuretico.
- Proteinuria (in caso di risultato patologico ripetere al più presto o comunque entro 3 mesi)
  - Proteinuria 24h (significativa se >500 mg), o
  - Rapporto albumina /creatinina (A/Cr) (significativa se >265), o
  - Rapporto protein/creatinina (P/Cr) (significativo se >450).

#### **ALLEGATO 5**

#### **TERAPIA DELL'ANEMIA NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA**

##### **L'anemia nella malattia renale cronica**

È una forma di anemia normocromica con una diminuzione del numero dei GR e accorciamento della loro vita media. La produzione di eritrociti dipende dalla capacità proliferativa del midollo osseo, dalla disponibilità di ferro e di alcuni nutrienti come la vitamina B12 e i folati e da un'appropriata concentrazione di eritropoietina così come da una adeguata sensibilità a questo ormone.

Si diagnostica essenzialmente con l'esame emocromocitometrico che è parte essenziale della routine renale.

##### **Quando iniziare la valutazione della anemia nella malattia renale.**

Uno stato anemico in genere comincia ad essere evidente con valori di filtrato glomerulare al di sotto di 30-40 mL/min. Nei diabetici può manifestarsi più precocemente.

Progressivamente il valore dell'emoglobina può decrescere significativamente e con il progredire della malattia renale raggiungere valori di 10 gr/dl che suggeriscono l'inizio di un trattamento con Eritropoietina (ESA).

##### **Screening preliminare alla somministrazione di ESA**

In presenza di valori di anemia che impongano una terapia, è necessario escludere tramite indagini mirate la presenza di altre cause. Opportuni sono gli approfondimenti che interessano il tratto gastrointestinale per ricercare perdite ematiche occulte, specie in pazienti che assumono antiaggreganti, fino all'indagine ematologica se si sospetta il coinvolgimento di più linee emopoietiche. In particolare si raccomanda la valutazione dell'assetto marziale (Sideremia, Transferrina, Ferritina, TSAT).

### **Terapia della anemia nella malattia renale cronica**

L' emoglobina dovrebbe essere mantenuta tra 11 e 12 g/dl senza superare intenzionalmente i 13g/dl. La posologia terrà conto del peso corporeo e della variabilità individuale alla risposta sia nella fase iniziale che nel successivo periodo di mantenimento. È necessario inoltre trattare qualsiasi carenza marziale funzionale o assoluta prima di iniziare la terapia con ESA.

### **Monitoraggio della terapia**

L'efficacia della terapia della anemia in corso di malattia renale cronica, si verifica attraverso l'esame emocromocitometrico effettuato a intervalli ravvicinati nella fase di correzione (15-30 giorni) fino ad arrivare al timing dell'usuale routine renale. Si raccomanda il monitoraggio della PA nelle prime settimane di trattamento per escludere incrementi significativi della Pressione arteriosa possibili durante il trattamento con ESA. Normalmente vengono monitorati Emocromo e assetto marziale come sopra descritto.

Si rammenta l'importanza di una terapia continuativa nel tempo, con eventuali aggiustamenti o sospensioni dell'ESA concordate con il Nefrologo e attuate attraverso le variazioni del piano terapeutico.

## **ALLEGATO 6**

### **VITAMINA D e CALCIO**

*(Controllo del Calcio, del Fosfato e della Vitamina D, associato a Malattia Renale Cronica)*

In relazione al metabolismo della vitamina D, si ricorda che a livello cutaneo o a livello intestinale è presente la forma inattiva di Vitamina D (D3). Questa per diventare attiva necessita della idrossilazione epatica in posizione 25 (25[OH]D3 = calcifediolo) e della idrossilazione renale in posizione 1 (1-25[OH]2D3 = calcitriolo); la terapia con vitamina D deve pertanto tener conto di questo nella valutazione dei dosaggi laboratoristici e per evitare inutili somministrazioni che non determinano effetti metabolici, ma solo una ipervitaminosi, che comunque potenzialmente espone al rischio di effetti collaterali.

Nella update 2017 delle linee guida KDIGO (Kidney Int Suppl 2017) sulla Chronic Kidney Disease– Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), rivalutate anche dal Gruppo di Studio Italiano sul Metabolismo Minerale della Società Italiana di Nefrologia (Giorn Ital Nefr 2018), sono stati evidenziati alcuni comportamenti, che comunque si riferiscono a delle raccomandazioni con livelli di evidenza bassi.

Si suggerisce di valutare in modo seriato nel tempo i livelli di calcemia, fosforemia e di paratormone (PTH) e di considerare congiuntamente questi parametri prima di iniziare o modificare un trattamento per la CKD-MBD.

Vi è concordanza a mantenere nei pazienti con CKD valori nel range di normalità la calcemia e la fosforemia. In particolare si raccomanda di abbassare iperfosforemie significative. In stadio 3a-5D non utilizzare chelanti del fosforo contenenti calcio.

Viene ribadito che non vi sono attualmente evidenze scientifiche conclusive su quale sia il range ottimale di PTH da perseguire nei vari stadi della CKD. Si suggerisce, tuttavia, di valutare ed eventualmente correggere quadri di iperfosforemia, ipocalcemia e deficienza di vitamina D in

soggetti con valori di PTH al sopra del range di normalità riportato dal laboratorio e CKD stadio 3-5 non in dialisi.

Per valori di PTH in continuo incremento e persistentemente elevati in soggetti con CKD stadio 3-5 non in dialisi, è indicato il trattamento con calcitriolo o analoghi della vitamina D.

È suggerito di supplementare la vitamina D nativa in pazienti in stadio 3a-5D con bassi livelli circolanti di 25(OH)D, come nella popolazione generale. Il dosaggio della 25(OH)D è quindi consigliato e va ripetuto tenendo presente i livelli basali riscontrati e degli interventi attuati per la correzione dei bassi livelli di 25(OH)D. Il Gruppo di Studio Italiano, malgrado il basso livello di evidenza del suggerimento (2C) dovuto alla mancanza di studi randomizzati controllati che indaghino gli effetti della supplementazione su esiti cardiovascolari maggiori e mortalità, ritiene che necessiti di essere implementata, laddove carente, la consuetudine a tener conto anche dei livelli di 25(OH)D nella gestione clinica dei pazienti con malattia renale cronica nell'ambito della CKD-MBD. Il dosaggio della 25(OH)D e trattamento dei bassi livelli dovrebbero tener conto della stagionalità, del metabolismo minerale e delle terapie concomitanti.

Farmaci utilizzati in relazione alla CKD-MBD:

#### CHELANTI DEL FOSFORO:

- terapia dietetico-nutrizionale ipofosforica, in particolare rivolta ad un ridotto introito di proteine e ad un ridotto introito di cibi con conservanti; naturalmente in questo caso la dieta deve assicurare un adeguato apporto calorico;
- sali di alluminio (da usare solo nella iperfosforemia per un periodo molto breve);
- calcio carbonato (chelante contenente calcio);
- calcio acetato (chelante contenente calcio);
- sevelamer carbonato (chelante NON contenente calcio);
- sevelamer HCl (chelante NON contenente calcio);
- lantanio carbonato (chelante NON contenente calcio);
- carbonato di magnesio (chelante NON contenente calcio);
- ossi-idrossido sucroferrico (chelante NON contenente calcio);
- citrato ferrico (chelante NON contenente calcio).

#### VITAMINA D:

- D3 = colecalciferolo
- 25[OH]D3 = calcifediolo
- 1-25[OH]2D3 = calcitriolo
- 1[OH]D3 = alfacalcidolo

attivatori recettori vitamina D = VDRA:

- paracalcitolo

calcimimetici = attivatori del recettore sensibile al calcio (CaSR):

- cinacalcet
- etelcalcetide

## **ALLEGATO 7**

### **INDICAZIONI PER UNA TERAPIA DIETETICO-NUTRIZIONALE**

In corso di malattia renale cronica (MRC) la dieta ha un ruolo fondamentale e non a caso il termine dieta va sostituito con terapia dietetica nutrizionale (TDN).

Nelle prime fasi della MRC è sufficiente la normalizzazione dell'apporto proteico (0.8g per kg Pc ideale) e del sale (2500mg/die) nel rispetto delle linee guida per una sana alimentazione italiana. Altrettanto importante è il controllo del peso corporeo che deve tendere nella normalità (BMI tra 20-25 kg/m<sup>2</sup>).

In caso di sovrappeso/obesità potrà essere consigliata una dieta ipocalorica bilanciata e associata a uno stile di vita attivo.

L'apporto proteico è importante in tutte le fasi di MRC ed è importante educare il paziente a conoscere il contenuto di proteine negli alimenti. Nelle prime fasi della MRC va promosso il consumo di proteine di origine vegetale; di contro va ridotta la frequenza del consumo di quelle animali e, in particolare, di affettati e formaggi, fonte di sodio nascosto. Per ridurre l'apporto di sale va anche incentivato il consumo di prodotti freschi piuttosto che quello di prodotti da forno, alimenti conservati o pronti all'uso. Degno di nota: questi alimenti sono sia fonte di sale che di additivi a base di fosfati.

L'invio al dietista è necessario per pazienti con MRC dallo stadio 3b, per pazienti fast progressors e/o con alterazione degli elettroliti. Al fine di controllare le principali alterazioni metaboliche, ridurre le complicanze della MRC e allontanare l'inizio del trattamento sostitutivo, il Nefrologo indica la dieta (in genere 0.6g per kg di Peso Corporeo ideale) ed il Dietista elabora un piano dietetico ipoproteico-iposforico personalizzato, senza eccessive restrizioni che potrebbero essere causa di malnutrizione. Spesso si rende necessaria l'introduzione degli alimenti aproteici per garantire una adeguata quantità di calorie. La dieta ipoproteica infatti deve essere normo ipercalorica per permettere l'utilizzazione delle proteine a scopo plastico.

Se il paziente è in buon compenso metabolico può essere proposta la dieta vegana (0.7g per kg Pc ideale) , anche da alternare a quella ipoproteica-ipofosforica classica.

A pazienti fortemente motivati e complianti può essere proposta la dieta fortemente ipoproteica (0.3g per kg Pc ideale) supplementata con chetoanaloghi degli aminoacidi. Se ben seguita dal paziente e sotto lo stretto controllo del dietista, tale dieta permette di posticipare l'inizio del trattamento sostitutivo.

Durante il trattamento dialitico la dieta dovrà essere iperproteica (1.2g per kg Pc ideale), con energia adeguata a mantenere lo stato nutrizionale.

Il controllo dietetico del fosforo si ottiene generalmente con la limitazione dell'apporto proteico, la riduzione degli alimenti naturalmente più ricchi e la limitazione degli alimenti con additivi a base di fosforo.

A volte si rende necessaria la attenzione al potassio e il dietista deve educare il paziente a riconoscere gli alimenti ricchi e ad applicare le procedure che permettono la riduzione del potassio negli alimenti.

Mentre nelle prime fasi della MRC di solito non ci sono restrizioni nell'apporto di liquidi, anzi di solito i pazienti sono incoraggiati a bere, quando la malattia progredisce le indicazioni devono essere personalizzate perché alcuni soggetti possono tendere a trattenere i liquidi. In fase dialitica i liquidi devono essere controllati perché spesso il paziente diventa oligoanurico.

Il dietista può svolgere incontri informativi singoli o in gruppo, anche durante la seduta dialitica; può avvalersi, come strumento di educazione, di opuscoli sul contenuto di liquidi, sodio, fosforo, potassio degli alimenti. Per la prevenzione della malnutrizione è essenziale che il dietista monitori regolarmente i pazienti.

In ogni caso sono sconsigliate diete restrittive con perdita repentina di peso, diete con pasti sostitutivi, integratori per perdita di peso, integratori in genere previo consulto medico.

## **ALLEGATO 8 UTILIZZO DEI FARMACI NELLA MALATTIA RENALE CRONICA**

Al seguente link è disponibile una sintesi dei farmaci più diffusi e il loro utilizzo nella MRC:

<https://www.sanita.puglia.it/documents/54480/29855935/Indicazioni+farmacologiche+nelle+compromissioni+renali/bb252e8c-c7d1-47a7-a499-8512e6306b8e>

Per quanto non contemplato nel seguente documento si rimanda alle schede tecniche dei farmaci

## **ALLEGATO 9 DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA MALATTIA RENALE CRONICA DEL MINISTERO DELLA SALUTE**

Al seguente link è disponibile il Documento di indirizzo per la malattia renale cronica, del Ministero della salute:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2244\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2244_allegato.pdf)

## **ALLEGATO 10 INDICATORI PER IL PDTA**

1. Assistiti con ipertensione o diabete o cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco senza insufficienza renale con almeno un esame della creatininemia nel periodo.
2. Assistiti con insufficienza renale con almeno due esami della creatininemia (pazienti con GFR < 45 ml/m').
3. Percentuale assistiti con insufficienza renale con almeno un dosaggio di calcio, fosforo e PTH nel periodo (pazienti con GFR < 45 ml/m').
4. Incidenza evento maggiore cardiovascolare e cerebrovascolare (pazienti con GFR < 45 ml/m').
5. Tasso di ricoveri in reparti per acuti, regime ordinario, DRG medici (pazienti con GFR < 45 ml/m').

(come da dati, rilevazioni ed indicazioni di ARS)