

MALATTIA RENALE CRONICA

Malattia renale cronica a colpo d'occhio

1. DEFINIZIONE, EPIDEMIOLOGIA E CAUSE
2. DIAGNOSTICA
 - 2.1 ANAMNESI ED ESAME OGGETTIVO
 - 2.2 INDAGINI TECNICHE
 - 2.3 SCREENING
 - 2.4. STADI E PROGNOSI
 - 2.5 COMPLICANZE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA
 - 2.6 MONITORAGGIO
 - 2.7 INVIO AL NEFROLOGO
3. TERAPIA
 - 3.1 IPERTENSIONE ARTERIOSA
 - 3.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 2
 - 3.3 IPERLIPIDEMIA
 - 3.4 METABOLISMO MINERALE OSSEO
 - 3.5 ANEMIA RENALE
 - 3.6 ACIDOSI METABOLICA
 - 3.7 PROTEINURIA
 - 3.8 IPERKALIEMIA
 - 3.9 TERAPIA DEL DOLORE
 - 3.10 VACCINAZIONI
 - 3.11 ACCESSO VASCOLARE
4. BIBLIOGRAFIA
5. NOTE EDITORIALI

Malattia renale cronica a colpo d'occhio

<p>Definizione di malattia renale cronica secondo KDIGO</p>	<p>La malattia renale cronica (CKD) è definita come un disturbo strutturale o funzionale che persiste per > 3 mesi e soddisfa almeno uno dei seguenti criteri per almeno 3 mesi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR < 60 ml/min/1.73m² -> malattia renale cronica in senso stretto! • Albuminuria > 30 mg/d • Proteinuria > 150 mg/d (indizio di CKD, ma non è un criterio di definizione KDIGO*) • Sedimento urinario patologico (vedi 2.2. Sedimento urinario) • Disturbi elettrolitici e anomalie di altro tipo (p.es. glucosuria) come indicatori di disfunzione tubulare • Anomalie strutturali all'imaging (es. monorene, reni policistici, rene grinzoso, idronefrosi) • St. d. trapianto renale
<p>Diagnostica</p>	<p>Labor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • creatinina e eGFR (Formula CKD-EPI) (CAVE: gravidanza, pazienti anziani con poca massa muscolare e polimorbidi: in questi casi può essere utile la misurazione della cistatina C e il calcolo della eGFR secondo Cistatina C per una migliore stima dell'insufficienza renale). • Se riscontro di un'insufficienza renale completare con emocromo, glicemia, HbA1c, PCR, GOT, GPT, fosfatasi alcalina, potassio, sodio, calcio, fosfato, Bicarbonato sierico. <p>Urina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • striscia reattiva, se positiva fare un sedimento • ACR <p>Sonografia renale e delle vie urinarie</p> <p><u>Indicazione:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In tutti i pazienti con eGFR secondo CKD-EPI < 60 ml/min/1,73m² • Micro- o macroematuria • Sospetto per uropatia ostruttiva • Screening in caso di anamnesi familiare positiva • Per qualsiasi peggioramento dell'eGFR (esclusione causa postrenale) • Colica renale o dolore al fianco. <p>Biopsia renale (per casi non chiari)</p>
<p>Screening</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lo screening generale di routine per le malattie renali non è raccomandato. • Lo screening è raccomandato per i pazienti a rischio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diabete mellito, ipertensione arteriosa, altre malattie cardiovascolari, calcoli renali, HIV, epatite, tumori ○ Anamnesi famigliare positiva per CKD o malattie renali genetiche (per esempio ADPKD, sindrome di Alport). ○ Ostruzione ricorrente con e/o senza infezioni, malattie autoimmuni e sistemiche (per esempio lupus eritematoso) ○ Farmaci nefrotossici (es. FANS, litio, bisfosfonati, aminoglicosidi, chemioterapici) ○ Pazienti monorene di origine congenita o acquisita ○ Pazienti nati prematuri (numero ridotto di nefroni, chiedere peso alla nascita!)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stato dopo gravidanze o parti complicati ○ Stato dopo AKI ricorrente. <p>Esami di screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina con calcolo della eGFR e albuminuria tramite quoziente albumina/creatinina nelle urine • Sonografia in pazienti selezionati, p.es. con familiarità positiva per la malattia renale policistica. <p>Intervalli di screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetici: annualmente • Pazienti ipertesi: all'inizio della terapia e successivamente ogni 3 anni • Familiarità positiva per malattia renale cronica: ogni 3 anni 																																																													
<p>Stadi della malattia renale cronica</p>	<p style="text-align: center;">Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3"></th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Persistent albuminuria categories Description and range</th> </tr> <tr> <th colspan="3"></th> <th style="text-align: center;">A1</th> <th style="text-align: center;">A2</th> <th style="text-align: center;">A3</th> </tr> <tr> <th colspan="3"></th> <td style="text-align: center;">Normal to mildly increased</td> <td style="text-align: center;">Moderately increased</td> <td style="text-align: center;">Severely increased</td> </tr> <tr> <th colspan="3"></th> <td style="text-align: center;"><30 mg/g <3 mg/mmol</td> <td style="text-align: center;">30–300 mg/g 3–30 mg/mmol</td> <td style="text-align: center;">>300 mg/g >30mg/mmol</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th rowspan="6" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">GFR categories (ml/min/1.73 m²) Description and range</th> <th style="text-align: center;">G1</th> <td style="text-align: center;">Normal or high</td> <td style="text-align: center;">≥90</td> <td style="text-align: center;">1 if CKD</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">G2</th> <td style="text-align: center;">Mildly decreased</td> <td style="text-align: center;">60–89</td> <td style="text-align: center;">1 if CKD</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">G3a</th> <td style="text-align: center;">Mildly to moderately decreased</td> <td style="text-align: center;">45–59</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">G3b</th> <td style="text-align: center;">Moderately to severely decreased</td> <td style="text-align: center;">30–44</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">G4</th> <td style="text-align: center;">Severely decreased</td> <td style="text-align: center;">15–29</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4+</td> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">G5</th> <td style="text-align: center;">Kidney failure</td> <td style="text-align: center;"><15</td> <td style="text-align: center;">4+</td> <td style="text-align: center;">4+</td> <td style="text-align: center;">4+</td> </tr> </tbody> </table>				Persistent albuminuria categories Description and range						A1	A2	A3				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+
			Persistent albuminuria categories Description and range																																																											
			A1	A2	A3																																																									
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased																																																									
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol																																																									
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2																																																								
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2																																																								
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3																																																								
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3																																																								
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+																																																								
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+																																																								
<p>Complicazioni della malattia renale cronica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione arteriosa • Anemia renale • Iperparatiroidismo secondario/"osteopatia renale" e calcificazioni vascolari in seguito a ipocalcemia e iperfosfatemia • Acidosi metabolica • Iperkaliemia • La CKD è un fattore di rischio cardiovascolare. 																																																													
<p>Monitoraggio</p>	<p>Frequenza dei controlli: a seconda della malattia di base o secondo raccomandazione del nefrologo.</p> <p>Quali esami?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funzione renale: <ul style="list-style-type: none"> ○ eGFR/creatinina, urea, quoziente albumina urinaria/creatinina urinaria, sedimento urinario, elettroliti: Na, K, Ca, fosfato, bicarbonato • Anemia: emocromo, ferritina/PCR, Vit B12 e acido folico; LDH e aptoglobina (esclusione emolisi). 																																																													

	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo osseo: Ca, fosfato, fosfatasi alcalina, vitamina D3, PTH • Proteine e albumina nel siero più il quoziente albumina/creatinina e proteine/creatinina nello spot urinario • Determinare il bicarbonato -> molto importante soprattutto nella CKD avanzata (acidosi metabolica) • Ecografia renale -> se peggioramento acuto dell'eGFR di origine non chiara
<p>Terapia-Obiettivi</p>	<p>Regolare la pressione arteriosa: obiettivo <130-140/70-80 mmHg) Ridurre la proteinuria: obiettivo < 500 mg/d, pressione arteriosa < 130/80 mmHg Controllare il diabete: obiettivo HbA1c < 7 % nei pazienti più giovani. Nei diabetici anziani di tipo 2 HbA1c < 8 %. Calcio e fosforo nella norma Acidosi metabolica, bicarbonato target >21 mmol/l. <u>Inoltre:</u> Evitare i farmaci nefrotossici Stile di vita: riduzione del peso a BMI tra 25-30 kg/m², sospensione del tabagismo, attività fisica regolare Raccomandazione dietetica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieta iposodica (5-6 g/d), a seconda dello stadio CKD evitare l'eccesso di proteine, dieta povera in potassio in caso di iperkaliemia, riduzione del consumo di frutta, leguminose, noci; in caso di iperfosfatemia riduzione del consumo di latticini e prodotti a base di carne. <p><u>Nota:</u> l'assunzione di proteine dovrebbe essere ridotta a 0,8 g/kg peso corporeo negli stadi G4-G5</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ La restrizione di liquidi è solitamente necessaria solo nei pazienti dializzati senza diuresi residua (importante soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca concomitante). <p>La vitamina D quale terapia dell'iperparatiroidismo secondario (obiettivo: range della norma) In caso di anemia in primis sostituzione marziale. Considerare ESA (agenti stimolanti dell'eritropoietina): terapia puramente sintomatica dell'anemia (se Hb <9 g/dl) e solo dopo consultazione con il nefrologo tenuto conto della limitazione nella prescrizione.</p>
<p>Quando inviare al nefrologo</p>	<p>Premessa: Nei pazienti più anziani (> 70 anni), le comorbidità, l'aspettativa di vita e gli obiettivi di salute individuali dovrebbero essere presi in considerazione al fine di stabilire se indicata una valutazione nefrologica.</p> <p>Chiedere un consulto nefrologico: nei pazienti con un rischio elevato o molto elevato di progressione della CKD (vedere i campi rossi nel diagramma dello stadio CKD -> Tab. 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In caso di insufficienza renale e anamnesi famigliare positiva per malattie renali • Nefrolitiasi ricorrente • Microematuria persistente • In tutti i pazienti a partire dallo stadio G3b • In tutti i pazienti con AKI o rapido declino della eGFR (vedi capitolo 2.4.) • Albuminuria persistente > 300 mg/g • In pazienti con stadio G4 per prepararli per la terapia renale sostitutiva • CKD e ipertensione refrattaria • Proteinuria e ipertensione in gravidanza

- Gravidanza in donne con nota malattia renale cronica (rischio elevato di complicanze renali!).

1. Definizione, epidemiologia e cause

➤ Definizione*

La malattia renale cronica (**CKD**) è definita come un disturbo strutturale o funzionale che persiste per > 3 mesi e soddisfa almeno **uno dei** seguenti criteri per almeno 3 mesi:

- eGFR < 60 ml/min/1.73m² -> malattia renale cronica in senso stretto!
- Albuminuria > 30 mg/d (per facilità di lettura, la dimensione altrettanto comune mg/g è omessa in queste linee guida)
- Proteinuria > 150 mg/d (indizio di CKD, ma non è un criterio di definizione KDIGO*)
- Sedimento urinario patologico (vedi 2.2. Sedimento urinario)
- Disturbi elettrolitici e anomalie di altro tipo (p.es. glucosuria) come indicatori di disfunzione tubulare
- Anomalie strutturali all'imaging (es. monorene, reni policistici, rene grinzoso, idronefrosi)
- St. d. trapianto renale

* Linee guida KDIGO/Kidney Disease- Improving Global Outcomes 1.1.1 (2012)

➤ Epidemiologia (1)

- Prevalenza della malattia renale cronica (stadi CKD G 3-5): fino a circa il 10 % della popolazione adulta > 18 anni, prevalenza paragonabile nei paesi industrializzati (donne > uomini).
- In Svizzera, la prevalenza della CKD moderata è stimata al 6,5% e quella della CKD severa allo 0,5% (2).
- CKD nel grande anziano: in uno studio tedesco effettuato presso i medici di famiglia la prevalenza di CKD arrivava all'80%; tuttavia meno del 10% di questi pazienti presentava una CKD severa (8)
- Circa il 5% dei pazienti affetti da diabete presenta già una nefropatia cronica al momento della diagnosi e circa il 20-50% dei diabetici sviluppano una CKD nel corso della loro vita.

➤ Cause

Le cause della CKD variano a seconda del paese e dell'etnia. In Svizzera (dati 2015):

- diabete (20 %)
- ipertensione (20 %)
- glomerulonefrite (15 %)
- malattia renale policistica (7%)
- nefrite interstiziale (2 %)
- altre patologie: nefrolitiasi, reflusso vescico-ureterale, amiloidosi etc. (34 %).

2. Diagnostica

2.1 Anamnesi ed esame obiettivo

➤ Anamnesi

- **Malattie di base** (diabete mellito, ipertensione, obesità, malattie renali familiari p.es reni policistici, malattie autoimmuni)
- **Infezione acuta**
- **Fattori di rischio:** malattie famigliari, nicotina, cocaina
- **Farmaci** (litio, FANS, IPP, erbe cinesi, anticoagulanti orali, bisfosfonati, inibitori della calcineurina)
- **Sintomi:** astenia/stanchezza, intolleranza allo sforzo, inappetenza, perdita di peso, nicturia, prurito, macroematuria, nausea (i sintomi uremici appaiono molto tardi).

➤ Esame obiettivo

- Pressione arteriosa, edemi, obesità?

Note cliniche:

- La malattia renale cronica inizialmente non causa sintomi specifici; i sintomi appaiono tardivamente, di solito a partire dallo stadio G4
- L'esordio rapido di anasarca e il colore patologico delle urine (tranne dopo il consumo di barbabietole) indicano un processo acuto.
 - Cave: anche nelle forme croniche di glomerulonefrite gli edemi possono manifestarsi improvvisamente!
- Il **danno renale acuto (AKI, acute kidney injury)** è caratterizzato da un rapido peggioramento dello stato generale; in questo caso le complicazioni della CKD sono solitamente assenti e i reni hanno dimensioni normali all'ecografia.

2.2 Accertamenti

Prelievo di sangue (siero)

- **Creatinina:** utile come test di screening per la CKD solo in combinazione con il calcolo della eGFR

Cave:

- nelle donne in gravidanza, la creatinina diminuisce fisiologicamente a causa della diluizione del sangue e dell'iperfiltrazione! Il tasso della creatinina non è adatto per la diagnosi di danno renale acuto perché aumenta tardivamente o non aumenta del tutto.

Nota: la produzione di creatinina dipende dalla massa muscolare: se la massa muscolare è aumentata, anche la creatinina è fisiologicamente elevata, e la eGFR è quindi falsamente bassa; al contrario, se la massa muscolare è ridotta (p.es. pazienti malnutriti, polimorbidi) la creatinina sarà bassa e la eGFR sarà falsamente normale anche nelle persone con CKD. In questi casi è utile determinare la cistatina C e quindi la eGFR secondo la cistatina C o, in regime di degenza, la clearance della creatinina calcolata in base alla raccolta urinaria delle 24 ore (non raccomandata in regime ambulatoriale a causa della frequente raccolta incompleta delle urine).

- **Velocità di filtrazione glomerulare calcolata (eGFR, estimated eGFR)**

Attualmente la formula standard usata per calcolare l'eGFR è la CKD-EPI.

Interpretazione/decorso:

Nel **danno renale acuto** aumento ritardato della creatinina, solo dopo 2-3 giorni

La malattia renale cronica è definita da un aumento stabile della creatinina sierica con un eGFR < 60ml/min/1.73m² per un periodo > 3 mesi.

Laboratorio esteso alla diagnosi iniziale:

Emocromo (domanda sull'anemia; se sì -> vedi capitolo 2.6.)

Glicemia, HbA1c, PCR, GOT, GPT, fosfatasi alcalina

Elettroliti: potassio, sodio, calcio, fosfato. Il magnesio non è obbligatorio alla prima diagnosi, solitamente è alterato solo negli stadi avanzati di CKD.

Bicarbonato sierico.

Urina

- **Striscia reattiva (screening proteinuria, più precisamente albuminuria)**

Utile come test di screening -> se positivo, determinare sempre il quoziente albumina/creatinina nelle urine e richiedere un sedimento urinario (tranne in caso di infezione urinaria -> trattare e determinare nuovamente).

Nota: la striscia reattiva misura l'albuminuria solo a partire da 300 mg/d e non identifica quindi un'albuminuria moderata, cioè tra 30-300 mg/d (precedentemente chiamata microalbuminuria). Non rileva le proteine Bence Jones, ma unicamente l'albumina. Il risultato dipende dalla concentrazione urinaria (albuminuria falsamente negativa se urine molto diluite)

- **Quoziente albumina/creatinina nelle urine (UACR, urinary albumin/creatinin ratio)**

L'albuminuria è un parametro sensibile per la diagnosi ed è utile per monitorare il decorso della malattia renale cronica.

L'escrezione urinaria di albumina può essere aumentata in caso di infezioni del tratto urinario, malattia febbrile acuta, notevole sforzo fisico nelle ultime 24 ore, farmaci (specialmente FANS).

Il quoziente albumina/creatinina nelle urine può essere utilizzato. Stima in modo abbastanza accurato l'escrezione di albumina nelle 24 ore, la raccolta delle urine nelle 24 ore non è più raccomandata.

Il quoziente è una quantità adimensionale, corrisponde a mg/mmol: il valore moltiplicato per 10 corrisponde a mg/g (1 g di creatinina corrisponde a circa 10 mmol di creatinina) o mg/d -> Cfr. tabella 2 (pagina 5).

- **Quoziente proteine/creatinina nello spot urinario**

Interpretazione: anche in questo caso il valore moltiplicato per 10 corrisponde a mg/d (p.es. 500 mg/mmol corrisponde a una proteinuria giornaliera stimata a 5 g al giorno, quindi sindrome nefrosica); normale <15 mg/mmol (quindi <150 mg/d)

- **Sedimento urinario**

Indicazione: se la striscia urinaria è positiva.

Tecnica:

Urina getto medio. Dovrebbe essere preparato e analizzato entro 2-4 ore dalla raccolta. Se questo non fosse possibile nel laboratorio del proprio studio, da inviare al laboratorio esterno nelle provette speciali (= BD-Vacutainer).

Nota: come per l'emocromo con differenziazione, l'esame del sedimento urinario può essere effettuato in modo automatizzato o manualmente (microscopia)! La microscopia è più affidabile, soprattutto quando si cercano gli eritrociti glomerulari!

Interpretazione:

"Sedimento attivo" è definito da una microematuria con acantociti > 5 % e/o rilevamento di cilindri eritrocitari.

Gli eritrociti dismorfici, i cilindri eritrocitari e gli acantociti > 5 % indicano chiaramente l'origine glomerulare dell'ematuria.

Un paziente con sedimento attivo ed eGFR in peggioramento deve essere inviato al nefrologo, dopo aver escluso l'infezione urinaria.

Tabella 1: Analisi delle urine e indizi di malattia renale

Analisi delle urine	Malattia renale
➤ Microematuria con Ec dismorfici, associata ad albuminuria (vari livelli)	➤ Malattia glomerulare, p.es. nefropatia IgA, nefrite lupica
➤ Sedimento attivo con proteinuria non nefrosica	➤ Glomerulonefrite rapidamente progressiva, p.es. vasculite associata ad ANCA, sindrome di Goodpasture
➤ Severa albuminuria e proteinuria, con ematuria minima o assente	➤ Sindrome nefrosica o proteinuria nefrosica (es. diabete, amiloidosi, lupus eritematoso, glomerulosclerosi focale, minimal change disease, nefropatia membranosa).
➤ Cilindri granulari	➤ Necrosi tubulare acuta p.es. nella sepsi, nefrite interstiziale acuta associata al mezzo di contrasto
➤ Leucocituria/piuria isolata, con urinocoltura negativa	➤ Infezione batterica (TBC) o virale, nefrite tubulo-interstiziale (p.es. allergica)
➤ Analisi delle urine poco specifica	➤ Nefropatia ischemica, nefroangiosclerosi, embolia di colesterolo, insufficienza renale postrenale, sindrome epatorenale, sindrome cardiorenale nell'insufficienza cardiaca, ipovolemia e peggioramento prerenale.

IgA: immunoglobulina A; ANCA: anticorpi citoplasmatici antineutrofili; CKD: malattia renale cronica

Sonografia renale e delle vie urinarie

Indicazione:

- In tutti i pazienti con eGFR secondo CKD-EPI < 60 ml/min/1,73m²
- Micro- o macroematuria
- Sospetto per uropatia ostruttiva: getto debole, minzione ritardata, sensazione di svuotamento vescicale incompleto, nicturia
- Screening in caso di anamnesi familiare positiva (ADPKD* è la malattia renale ereditaria più frequente a livello mondiale)
- Per qualsiasi peggioramento dell'eGFR (esclusione causa postrenale)
- Colica renale o dolore al fianco.

*ADPKD: malattia autosomica dominante del rene policistico

Domanda:

- Numero di reni, posizione e morfologia dei reni (rene a ferro di cavallo), dimensioni dei reni, spessore parenchimale, differenziazione cortico-midollare, segni di stasi/idronefrosi, cisti complicate, concrementi o calcificazioni intraparenchimali, indice di resistenza arteriolare.

Biopsia renale

- In tutti i casi poco chiari se ci sono conseguenze terapeutiche (l'indicazione viene posta dal nefrologo). Fino al 50% dei pazienti con diabete mellito tipo 2 alla biopsia renale ha una diagnosi istopatologica diversa dalla nefropatia diabetica!

2.3 Screening (5,7,8)

Osservazione preliminare: a partire dall'età di 40 anni, la eGFR diminuisce di ca 1ml/min/anno a causa del processo di invecchiamento fisiologico, cioè una persona di 90 anni potrebbe avere una funzione renale "normale" con un eGFR di 60ml/min.

- Lo screening generale (di routine) per le malattie renali non è raccomandato.
- Lo screening è raccomandato per i **pazienti a rischio:**
 - Diabete mellito, ipertensione arteriosa, altre malattie cardiovascolari, calcoli renali, HIV, epatite C, tumori
 - Anamnesi familiare positiva per CKD o malattie renali genetiche (per esempio ADPKD, sindrome di Alport).
 - Ostruzione ricorrente con e/o senza infezioni, malattie autoimmuni e sistemiche (per esempio lupus eritematoso)
 - Farmaci nefrotossici (es. FANS, litio, bisfosfonati, aminoglicosidi, chemioterapici)
 - Pazienti monorene di origine congenita o acquisita
 - Pazienti nati prematuri (numero ridotto di nefroni, chiedere peso alla nascita!)
 - Stato dopo gravidanze o parti complicati
 - Stato dopo AKI ricorrente.

Esami di screening:

- creatinina con calcolo della eGFR, albuminuria tramite quoziente albumina/creatinina nelle urine
- Sonografia in pazienti selezionati, p.es. con familiarità positiva per la malattia renale policistica.

Intervalli di screening:

- Diabetici: annualmente
- Pazienti ipertesi: alla diagnosi, all'inizio della terapia e successivamente ogni 3 anni
- Familiarità positiva per malattia renale cronica: ogni 3 anni

2.4 Stadi e prognosi (5,7,8)

Questa stadiazione attraverso l'eGFR (= G) e l'albuminuria giornaliera (= A) è **la base della valutazione nefrologica** (-> Tabella 2). Questo è un modo basato sull'evidenza per stimare con sufficiente precisione il rischio di progressione della malattia renale e la mortalità associata. La prognosi della CKD dipende anche dalla malattia di base e dal numero di comorbidità.

Tabella 2: Prognosi della CKD secondo la eGFR e l'albuminuria (secondo KDIGO, 2012, [4]) Le cifre mg/g sotto "A" corrispondono a mg/d

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Note:

- In caso di rischio elevato o molto elevato di progressione ("arancione/rosso"): il paziente deve essere inviato al nefrologo per discutere il procedere: frequenza dei controlli, competenze
- In caso di rischio moderato ("giallo"): se è nota da tempo una malattia di base che spiega la CKD e se la funzione renale è stabile nel tempo -> controllo della malattia di base, coinvolgimento del nefrologo a seconda dell'esperienza del medico di base.
- Basso rischio ("verde"): poiché ci sono anche malattie renali croniche con eGFR normale e senza albuminuria, anche in questi casi sono indicati controlli annuali.

Progressione della malattia renale cronica (4):

- Il decorso naturale della malattia renale cronica è caratterizzato da una perdita di GFR lenta e continua negli anni (circa 1-3 ml/min/anno).
- La progressione rapida è definita da una diminuzione dell'eGFR di > 5 ml/min/anno e deve essere chiarita tempestivamente.
- L'insufficienza renale acuta (danno renale acuto, AKI= acute kidney injury) è un'urgenza che deve essere diagnosticata rapidamente entro pochi giorni - determinazione seriale della creatinina sierica!

2.5 Complicanze della malattia renale cronica

Complicanze/malattie conseguenti all'insufficienza renale cronica sono:

- ipertensione arteriosa
- anemia renale
- iperparatiroidismo secondario/"osteopatia renale" e calcificazioni vascolari in seguito a ipocalcemia e iperfosfatemia

- acidosi metabolica
- iperkaliemia
- la CKD è un fattore di rischio cardiovascolare.

2.6 Monitoraggio del decorso

Frequenza dei controlli: a seconda della malattia di base (vedi capitolo 2.3. "Screening") o secondo raccomandazione del nefrologo.

Quali esami?

Se una diagnosi completa deve essere fatta in ogni caso dipende dall'anamnesi, dal quadro clinico, dai valori precedenti e dalla dinamica del decorso.

- **Funzione renale:**
 - eGFR/creatinina, urea, quoziente albumina urinaria/creatinina urinaria, sedimento urinario, elettroliti: Na, K, Ca, fosfato, bicarbonato
- **Anemia:** emocromo, ferritina/PCR, Vit B12 e acido folico; LDH e aptoglobina (esclusione emolisi).
- **Metabolismo osseo:** Ca, fosfato, fosfatasi alcalina/ostasi, vitamina D3, PTH
- **Proteine e albumina** nel siero più il quoziente albumina/creatinina e proteine/creatinina nello spot urinario
- Determinare il **bicarbonato** -> molto importante soprattutto nella CKD avanzata (acidosi metabolica)
- **Ecografia renale** -> se peggioramento acuto dell'eGFR di origine non chiara

Monitoraggio specifico per ogni stadio della malattia renale cronica

Stadio G2

GFR 60-90 ml/min = danno renale lieve

Controlli:

- Controllo annuale (eGFR, albuminuria e PA) in caso di decorso stabile
- Cercare e trattare i fattori di rischio per l'insufficienza renale, in modo particolare i fattori di rischio cardiovascolare; nei pazienti giovani senza altre patologie indicato approfondimento diagnostico, eventualmente consulto nefrologico.

Stadio G3

G3a GFR 45-59 ml/min = malattia renale da lieve a moderata.

Progressione ancora lenta; quali complicanze si possono già riscontrare l'iperparatiroidismo secondario e l'anemia renale, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo 2.

G3b GFR 30-44 ml/min = in questo stadio si possono riscontrare tutte le altre complicanze della CKD

Importante:

- Il rischio di sviluppare un'insufficienza renale dialisi-richiedente (stadio terminale) aumenta con lo stadio GFR. La progressione dipende anche dalla malattia di base e dall'età: moltissimi pazienti con CKD > 75 anni muoiono prima di arrivare alla dialisi. Se la malattia renale di base è sotto controllo, si rallenta la progressione verso la dialisi- che è l'obiettivo assoluto della terapia.

Controlli:

- Laboratorio di base: emocromo, eGFR/creatinina, urea, Na, K, albuminuria e quoziente albumina/creatinina nelle urine. A partire dallo stadio **G3b** anche: Ca, fosfato, fosfatasi alcalina, PTH, 25-OH-Vitamina D
- Nella fase G3b ogni 3 mesi
- **Attenzione ai farmaci:** FANS -> vedi anche paragrafo 3.7 (terapia del dolore). Adattamento del dosaggio dei DOAC secondo preparato e secondo Compendium/swissmedicinfo. Nessun prodotto contenente fosfato, p.es. Colophos® per la preparazione alla colonscopia -> possibile un grave peggioramento irreversibile della funzione renale.

Stadio G4

GFR 15-30 ml/min = malattia renale severa. Pianificare la terapia renale sostitutiva in collaborazione con il nefrologo. Nei pazienti anziani con polimorbosità, fragilità (frailty), demenza, non è stato dimostrato alcun beneficio della dialisi. In questo caso indicata terapia conservativa e palliativa.

Controlli:

- Controllo dell'iperparatiroidismo secondario, ipertensione, ipervolemia, anemia e acidosi. Laboratorio: vedi G3b; Clinica: peso, edemi, soffio vascolare paraombilicale, PA. Sintomi uremici: appetito, disturbi neurologici. Terapia: sostituzione regolare con EPO e somministrazione di ferro iv in consultazione con il nefrologo.
- **Attenzione ai farmaci:** sospendere la metformina, non sospendere gli ACE-inibitori o i sartani utilizzando se necessario leganti di potassio; adattare il dosaggio dei diuretici e antidiabetici; tra gli anticoagulanti, il dabigatran è controindicato.

Stadio G5

eGFR < 15 ml/min = insufficienza renale, stadio predialitico; tutte le domande importanti in merito alla dialisi devono essere discusse.

Controlli:

- Ogni 1-3 mesi in collaborazione con il nefrologo: come sopra, più PCR e uriculi nei pazienti sintomatici (negli altri stadi di insufficienza renale la cistite può essere trattata empiricamente).
- Informarsi attivamente sui sintomi uremici, prescrivere un PPI fisso (rischio di sanguinamento dovuto a gastrite uremica).
- Se possibile, evitare la somministrazione di mezzo di contrasto contenente iodato.
- **Attenzione ai farmaci:** Interrompere gli ACE-inibitori o i sartani solo se il potassio sierico non può essere controllato (> 5,5 mmol/l), adattare i diuretici, adattare gli analgesici. Nessun farmaco nefrotossico (Lyrica®, Modasamil®).
- **Raccomandazioni dietetiche:** alimentazione a basso contenuto di sale e potassio, eventuale aggiunta di leganti del potassio, leganti dei fosfati e Nephrotrans®.

Nota: se un paziente anziano con CKD non qualifica per la dialisi, stabilire con il nefrologo chi vedrà il paziente e con che frequenza. Se viene iniziata la dialisi, il nefrologo di solito prende a carico completamente la cura del paziente.

2.7 Invio al nefrologo (4,7,8)

Principi di base:

- Nei pazienti con CKD (cioè eGFR < 60 ml/min / proteinuria > 500 mg/g), soprattutto < 50 anni, generalmente è indicata una valutazione specialistica nefrologica (8)
- Nei pazienti più anziani (> 70 anni), le comorbilità, l'aspettativa di vita e gli obiettivi di salute individuali dovrebbero essere presi in considerazione al fine di stabilire se indicata una valutazione nefrologica. Nello studio del medico di base o nelle case per anziani ci sono pazienti molto anziani polimorbidi per i quali la funzione renale non è un obiettivo di salute prioritario, ma può avere un'influenza decisiva sulla qualità di vita (16, 17).

L'invio a un nefrologo dovrebbe essere fatto nelle seguenti situazioni:

- Nei pazienti con un rischio elevato o molto elevato di progressione della CKD (vedere i campi rossi nel diagramma dello stadio CKD -> Tab. 2)
- In caso di anamnesi familiare positiva per le malattie renali
- Nefrolitiasi ricorrente (per la metafilassi della nefrolitiasi, l'urologo si occupa dell'asportazione dei calcoli)
- Microematuria persistente (all'analisi microscopica e non alla striscia reattiva!)
- In tutti i pazienti a partire dallo stadio G3b
- In tutti i pazienti con AKI o rapido declino della eGFR (vedi capitolo 2.4.)
- Albuminuria persistente > 300 mg/g (circa 1/3 di tutti i diabetici di tipo 2 con CKD hanno una malattia renale diversa dalla nefropatia diabetica, specialmente se non è presente una retinopatia diabetica!)

- In pazienti con stadio G4 per prepararli per la terapia renale sostitutiva
- CKD e ipertensione refrattaria
- Proteinuria e ipertensione in gravidanza
- Gravidanza in donne con nota malattia renale cronica (rischio elevato di complicanze renali!).

Quali informazioni dovrebbero fornire i medici di base?

- Lista delle diagnosi: malattie preesistenti che spiegano la CKD e la loro durata (p.es. diabete, ipertensione), stadiazione secondo KDIGO
- Anamnesi familiare: reni policistici, CKD di non chiara origine
- Anamnesi personale patologica, p.es sintomi uremici: stanchezza, intolleranza allo sforzo, inappetenza, nausea?
- Esame obiettivo
- Risultati di laboratorio e valori precedenti: decorso dei parametri di laboratorio, in particolare creatinina e/o albuminuria/proteinuria (p.es. fino a quanto tempo prima era normale la creatinina sierica?)
- Il paziente è già stato sottoposto ad una valutazione nefrologica in passato? E' già stato seguito da un nefrologo?
- Interpretazione degli esami di laboratorio: Ci sono indizi per un disturbo del metabolismo osseo? Anemia? Il sedimento urinario è "attivo"?
- Risultati di accertamenti già effettuati che indicano se si tratta di un'insufficienza renale pre-, post- o renale (p.es. ecografia)?
- Lista dei farmaci completa e verificata.

3. Terapia

Obiettivi:

- Rallentamento della progressione della CKD attraverso la terapia della malattia di base e delle complicanze renali mediante misure nefroprotettive (vedi anche mediXticino [linea guida Diabete mellito](#) e mediXticino [linea guida Ipertensione arteriosa](#)).

➤ Valori obiettivo:

- **Regolare la pressione arteriosa:** obiettivo <130-140/70-80 mmHg (linee guida ESC 2018)
- **Ridurre la proteinuria:** obiettivo < 500 mg/d, pressione arteriosa < 130/80 mmHg
- **Controllare il diabete:** obiettivo HbA1c < 7 % nei pazienti più giovani. Nei diabetici anziani di tipo 2 HbA1c < 8 %.
- **Calcio e fosforo** nella norma
- **Acidosi metabolica**, bicarbonato target >21 mmol/l.

Inoltre:

- Evitare i **farmaci nefrotossici** (per esempio l'esposizione a mezzi di contrasto).
- **Stile di vita:** riduzione del peso a BMI tra 25-30 kg/m² (paradosso: i pazienti emodializzati obesi vivono più a lungo!), sospensione del tabagismo, attività fisica regolare
- **Raccomandazione dietetica:**
 - Dieta iposodica (5-6 g/d), a seconda dello stadio CKD evitare l'eccesso di proteine, dieta povera in potassio in caso di iperkaliemia, riduzione del consumo di frutta, leguminose, noci; in caso di iperfosfatemia riduzione del consumo di latticini e prodotti a base di carne.
Nota: l'assunzione di proteine dovrebbe essere ridotta a 0,8 g/kg peso corporeo negli stadi G4-G5
 - La restrizione di liquidi è solitamente necessaria solo nei pazienti dializzati senza diuresi residua (importante soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca concomitante).
- La **vitamina D** quale terapia dell'iperparatiroidismo secondario (obiettivo: range della norma)

- **Sostituzione marziale ed ESA (agenti stimolanti dell'eritropoietina):** terapia puramente sintomatica dell'anemia (se Hb tra 9-10 g/dl) senza influenza sulla progressione; possibilmente effetto protettivo rispetto sulla morbilità e mortalità se insufficienza cardiaca associata (21). Dopo consultazione con il nefrologo tenuto conto della limitazione nella prescrizione (se eGFR < 60 ml/min/1.73m²).

3.1 Ipertensione arteriosa (4, 10, 11, 15)

Misure non farmacologiche:

- La restrizione di sale aumenta l'efficacia di molti antipertensivi (14)
- Motivare i pazienti obesi a ridurre il peso
- Attività fisica regolare.

3.1.1 Terapia antipertensiva secondo lo stadio CKD

Terapia antipertensiva nello **stadio G3**

Fase 1

- Gli ACE-inibitori e gli antagonisti AT-II (= bloccanti RAAS) sono farmaci di 1° scelta, specialmente nel diabete mellito e/o se proteinuria - con o senza edema. Le due classi di sostanze non devono essere combinate!

Note:

- I bloccanti RAAS causano regolarmente una diminuzione della GFR, rispettivamente un aumento della creatinina sierica; è tollerabile una diminuzione della eGFR fino al 25 % dal valore di partenza - controllare la creatinina dopo 2-3 settimane al più presto. Se la creatinina aumenta > 30 %: escludere stenosi dell'arteria renale, sospendere il farmaco e passare a un calcio antagonista (secondo Fase 3)
- A lungo termine i bloccanti del RAAS rallentano la progressione della malattia renale e migliorano la sopravvivenza. Lo stesso vale per gli inibitori SGLT-2 - indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito: aumento funzionale a breve termine della creatinina sierica, ma effetto nefro/cardioprotettivo a lungo termine, nonché riduzione della mortalità cardiovascolare.

Fase 2

Aggiungere ai farmaci sopraindicati:

- 1° scelta: tiazidici o sostanze "simil-tiazidiche" (idroclorotiazide, chlorthalidon, indapamide).
- 2° scelta o in CKD stadio G4-5 o edemi importanti: diuretici dell'ansa (preferibilmente torasemide, emivita più lunga).

Fase 3

Aggiungere ai farmaci sopraindicati:

- Calcio antagonisti (diidropiridine: nifedipina, amlodipina, lercanidipina) - sempre associati ai bloccanti RAAS, poiché le diidropiridine possono leggermente peggiorare la proteinuria (a differenza dal verapamil o diltiazem).

Nota: l'amlodipina e la nifedipina causano spesso edemi declivi agli arti inferiori!

Fase 4

- Aggiungere beta-bloccanti ai farmaci sopraindicati. Questi farmaci possono essere prescritti più precocemente nei pazienti con st.d. infarto miocardico o con insufficienza cardiaca. Se i beta-bloccanti sono controindicati o non tollerati, utilizzare alfa-bloccanti, p.es. doxazosina o un alfa-agonista (Moxonidin, clonidina).

Terapia antipertensiva nello **stadio G4**

- Dallo stadio G4 in collaborazione con il nefrologo
- Aumentare gradualmente il dosaggio, evitare l'ipotensione

- Sostituzione dei tiazidici con un diuretico dell'ansa o in combinazione con esso
- I bloccanti RAAS non dovrebbero essere interrotti se possibile – consultare prima il nefrologo: l'utilizzo concomitante di un legante del potassio permette di continuare i bloccanti RAAS nella maggior parte dei casi; valori di potassio sierico < 5,5 mmol/l sono tollerabili e innocui se la compliance del paziente è ottimale e i controlli sono regolari (seguire una dieta povera in potassio!)
- Farmaci che sono ancora permessi: Ca-antagonisti, ad esempio amlodipina, beta-bloccanti, doxazosina (alfa-bloccante), clonidina (Catapresan). Minoxidil: solo in combinazione con diuretici dell'ansa e beta-bloccanti.
Antagonisti dell'aldosterone -> vedi capitolo 3.1.2.

3.1.2 Utilizzo dei diuretici nella CKD

Generalità:

- I diuretici potenziano l'effetto degli ACE inibitori/AT-II antagonisti
- Attenzione: possono provocare un danno renale acuto su cronico (peggioremento acuto nei pazienti con CKD preesistente) in seguito a ipovolemia/ipotensione. Iniziare pertanto con una dose bassa, rivalutare il paziente dopo una settimana (creatinina, elettroliti, peso). In caso di peggioramento della funzione renale o se calo del peso > 1 kg/die -> ridurre la dose.

Raccomandazioni:

- I **tiazidici e i diuretici simil-tiazidici** (HCT, indapamide, clortalidone, metolazone) sono efficaci anche con un eGFR < 30 ml/min (**stadio G4-G5**), contrariamente a quanto si crede. L'efficacia tuttavia diminuisce con la riduzione della eGFR (così come per i diuretici dell'ansa). L'associazione delle due classi di diuretici è spesso utilizzata, il metolazone è spesso impiegato in combinazione con torasemide anche nei pazienti dializzati.
- I **diuretici dell'ansa** (torasemide, furosemide) diventano molto utili a partire da eGFR < 30 ml/min (**stadio G4-G5**). Se vi è ipertensione, insufficienza cardiaca o edemi anche prima. Iniziare torasemide 20 mg, controllo dopo 7 giorni (vedi sopra); dose massima di torasemide: 200 mg/die.
- La combinazione **tiazidici e diuretici dell'ansa** ("blocco tubulare sequenziale") è molto più potente delle singole sostanze. È utile anche per GFR < 30 ml/min o nei casi di iperkaliemia, specialmente nei diabetici.
- **Antagonisti dell'aldosterone** (p.es. spironolattone) possono essere prescritti, ma c'è il pericolo di severa iperkaliemia > 6,0 mmol/l, soprattutto a dosaggi di > 25 mg.
- Diuretici in dialisi -> dose massima di torasemide fino a 200 mg per mantenere la diuresi residua; stabilita dal nefrologo.

3.2 Diabete di tipo 2 (4, 5, 15)

Generalità:

- Valore target: a seconda delle circostanze (aspettativa di vita, durata della malattia, complicazioni vascolari) HbA1c individuale da 6,5 a < 8 %.
- Effetto nefroprotettivo degli inibitori SGLT-2: Empagliflozin (Jardiance®), Canagliflozin (Invokana®) e Dapagliflozin (Forxiga®) riducono la progressione della CKD nei diabetici a partire dallo stadio G2. Attualmente c'è l'indicazione a prescrivere SGLT-2 inibitori per tutti i diabetici con CKD G2-4 (cfr. anche la [linea guida SGED 2020](#)).
- CAVE: impiego e adattamento del dosaggio degli antidiabetici se peggioramento della funzione renale.

CKD stadio G3

- A partire da eGFR < 45 ml/min ridurre la dose di metformina, per esempio dimezzare, controlli più regolari della creatinina, informare il paziente sulle "regole dei giorni di malattia" (sick days rules): se febbre, diarrea (e anche durante procedure chirurgiche in anestesia generale), la metformina, i diuretici e gli inibitori SGLT2 devono essere sospesi a causa del rischio di acidosi lattica.

- Combinazioni possibili - oltre alla metformina e all'inibitore SGLT-2: inibitore DPP-4, sulfonilurea (gliclazide) o insulina, agonisti GLP-1. Quasi tutti i farmaci sopraindicati richiedono un adattamento del dosaggio nella CKD.

CKD stadio G4

- Sono permessi gli inibitori DPP-4 (Januvia è l'unica gliptina che non richiede un adattamento della dose), gli agonisti GLP-1 e l'insulina; tra gli inibitori SGLT2, solo il canaglifozin (Invokana®) è permesso fino a 15 ml/min o fino all'inizio della dialisi.

3.3 Iperlipidemia

- Pazienti < 50 anni: solo come profilassi secondaria se la malattia di base lo richiede (malattia coronarica, diabete, ictus).
- Tutti i pazienti > 50 anni, indipendentemente dallo stato lipidico; obiettivo: 1,8 mmol/l per tutti i pazienti con eGFR < 60 ml/min o 1,4 mmol/l per eGFR < 30 ml/min (Linee guida ESC/EAS, 2019)
- A partire dallo **stadio G3-G5** -> ridurre le statine: atorvastatina a 20 mg, rosuvastatina 10 mg, fluvastatina 80 mg, pravastatina 40 mg, simvastatina 40 mg. Se i livelli target non vengono raggiunti: aggiungere ezetimibe 10 mg; in alternativa anche consentito: strategia fire-and-forget.
- Per dettagli vedere mediXticino Linea guida Iperlipidemia

3.4 Metabolismo minerale osseo

Iperfosfatemia

Valori obiettivo:

- Limite superiore della norma: circa 1.45 mmol/l

Misure:

- Dieta a basso contenuto di fosfati (consulenza dietetica indicata)
- Farmaci leganti dei fosfati:
 - Acetato di calcio (Bichsel® o Salmon® (non rimborsato in CH)), rispetto al calcio carbonato piu' efficace e con meno rischio di ipercalcemia. Deve essere assunto regolarmente durante i pasti, in base al contenuto in fosforo degli alimenti: Dosaggio Bichsel®: 8-12 capsule (da 400 mg) in 3-4 dosi. Renacet® 950 mg 1-1-1.
Si verificano spesso problemi di compliance, più di 6 cps/d di solitamente è poco realistico.
 - Effetti collaterali: in dosi elevate possono causare ipercalcemia→ rischio di calcificazioni indicato passare a leganti dei fosfati non contenenti calcio (calcium-free), p.es. cloruro di sevelamer (Renagel®) o carbonato di sevelamer (Renvela®): costosi, solo su prescrizione dello specialista nefrologo.

Vitamina D, Ca-fosfato

Generalità, obiettivi terapia:

- Evitare l'ipercalcemia
- La 25-OH vitamina D dovrebbe essere nel range della norma (>30 ug/l)
Se PTH persistentemente elevato nonostante la vitamina D normale e se presenza di iperfosfatemia -> consulto nefrologico.

Terapia della carenza di vitamina D:

- 6'000 UI di vitamina D p.o. settimanalmente o 45'000 UI ogni 2-3 mesi p.o.
- Se insufficiente assorbimento intestinale: Vitamina D3 Streuli fiale 300'000 UI i.m.
- Calcitriolo (= vitamina D attiva) solo se è indicata una terapia di riduzione del PTH, ad esempio Rocaltrol o Calcitriol Salmon Kaps 0,25 mcg in consultazione con il nefrologo.

Attenzione: Per evitare l'aumento delle calcificazioni vascolari e della calcifilassia, si deve mirare alla normocalcemia e alla normofosfatemia. La dose iniziale è di 0,25 µg 3 x/settimana. All'inizio della terapia

o ad ogni cambiamento di dosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati (1 x/settimana), soprattutto per quanto riguarda il calcio (l'indicazione e l'adattamento della terapia sono di competenza del nefrologo).

Iperparatiroidismo secondario

- Poiché si tratta di un iperparatiroidismo secondario alla CKD, la terapia primaria consiste nel correggere l'iperfosfatemia, l'ipocalcemia e la carenza di vitamina D (vedi sopra).
- Nella malattia renale dialisi-richiedente il PTH può essere tra 2-9 x il valore superiore della norma. Se il tasso del PTH è elevato o è in aumento -> consultazione nefrologica.
- Farmaci che possono essere prescritti solo dal nefrologo: Paricalcitol (Zemplar®), Cinacalcet (Mimpara®), Etelcalcetide (Parsabiv®). In caso di inefficacia, eventuale terapia chirurgica (paratiroidectomia subtotale).

3.5 Anemia renale (18)

- In caso di sospetta anemia renale (non misurare i livelli di EPO!) e dopo aver escluso altre cause (carenza di vitamina B12 e di acido folico, malattie croniche infiammatorie), bisogna somministrare prima del ferro (se la ferritina < 500 ug/l e la saturazione della transferrina < 30 %) – si può provare prima p.o., ma i.v. è sempre più efficace.
- L'anemia renale asintomatica non dovrebbe essere trattata con ESA (erythropoetin stimulating agents), a meno che l'Hb < 9 g/dl.
- Obiettivo valori Hb:
 - Hb 11-12 g/dl; per valori Hb >12.5 g/dl possono verificarsi effetti collaterali degli ESA (es. ipertensione, trombosi) e aumenta la mortalità.
- Cosa fare in pratica:
 - Obiettivo valori ferritina: come descritto sopra. Scegliere preparati ESA con un'emivita lunga, p.es. Micera® s.c. Esempio: iniziare con 1,2 µg/kg peso corporeo 1x al mese. Determinare l'Hb al più presto dopo 4 settimane. Durante la terapia con ESA monitorare la ferritina/PCR (è possibile che nel tempo si sviluppi una carenza di ferro dovuta alla stimolazione dell'eritropoiesi). Se i valori Hb non sono nel range desiderato si può aumentare il dosaggio o aumentare la frequenza di somministrazione degli ESA - vedi Compendium.

3.6 Acidosi metabolica

Acidosi metabolica

Rischio elevato di acidosi metabolica se **GFR < 30 ml/min/1.73m²**.

- Terapia indicata se bicarbonato < 22 mmol/l: bicarbonato di sodio/ Nephrotrans® cps 500 mg 3-6/die
Nota: l'assunzione di sodio può influenzare negativamente la PA e la volemia! Attenzione: insufficienza cardiaca.
- Consulenza dietetica: l'acidosi può essere influenzata favorevolmente da una dieta alcalinizzante, p.es. dieta mediterranea (ricca di verdura e frutta), riduzione dell'assunzione di acidi mediante riduzione del consumo di proteine animali.

3.7 Proteinuria

- Trattamento indicato (indipendente dalla presenza di diabete mellito e/o ipertensione) a partire da albuminuria > 300 mg/die -> 1° scelta: ACE inibitore o sartano (nessuna combinazione!)
 - Obiettivo pressione arteriosa: < 130/80 mmHg
 - Valore target HbA1c: < 7,0 %.
- Ulteriore terapia secondo la malattia di base.

3.8 Iperkaliemia

Il rischio di iperkaliemia aumenta con lo stadio CKD, spesso anche a causa dei farmaci inibitori RAAS (ACEI e sartani, spironolactone) o in presenza di acidosi metabolica.

- Il trattamento è indicato se $K > 5$ mmol/l o alterazioni dell'ECG:
 - Assicurarsi che non ci sia una sostituzione di potassio in corso (p.es. cp di KCl ret per ipokaliemia sotto diuretici).
 - Consigli dietetici
 - Se vengono somministrati antagonisti dell'aldosterone, controllare l'indicazione e ridurre il dosaggio.
 - Prima di procedere con la dialisi o con un trapianto da donatore vivente, ridurre o sospendere temporaneamente gli ACE inibitori/sartani se necessario.
 - Aumentare la dose di diuretici dell'ansa, se indicato per altri motivi (p.es. ipervolemia)
 - Se acidosi metabolica concomitante (bicarbonato < 21 mmol/l), prescrivere farmaci alcalinizzanti (p.es. bicarbonato di sodio, Nephrotrans®).
 - Un trattamento puramente farmacologico dell'iperkaliemia può essere fatto solo con scambiatori di ioni come Resonium® A, Sorbisterit®, Veltassa® (CAVE: molto costoso rispetto a Resonium e Sorbisterit). Da decidere in collaborazione con il nefrologo curante. Nota: i farmaci leganti del potassio sono efficaci solo in presenza di un alvo regolare, attenzione quindi alla stitichezza.

3.9 Terapia del dolore (12)

Analgesici di base

Paracetamolo in dosi da 500 mg, max. 3 g/die, permesso anche in dialisi

Novalgine: se eGFR < 30 ml/min ridurre la dose: 4 x 500 mg/die; nessuna dose singola superiore a 500 mg; permesso anche in dialisi

- CAVE: Nessun **FANS** (p.o., i.v. o i.m.) se GFR < 60 ml/min/1.73m². Possibile eccezione per eGFR 60-40 ml/min -> dimezzando la dose e mantenendo una sufficiente assunzione di liquidi. Non associare a inibitori RAAS. Non somministrare durante una malattia acuta (p.es. con febbre, vomito e/o diarrea). In dialisi FANS permessi solo per i pazienti senza diuresi residua e senza antecedenti di emorragie gastrointestinali!

Oppiacei (19)

- Tenere conto del rischio di accumulo nella CKD e delle interazioni con altri farmaci (metabolismo a livello del CYP 450).
- **Tramadol** sempre permesso; per eGFR < 30 ml/min dosaggio massimo 200 mg/die
- **Idromorfone** (gocce Streuli, Palladon®, Jurnista®): iniziare con 1,3 mg, in seguito 2,6 mg retard; adattamento del dosaggio a partire da eGFR < 60 ml/min/1.73m²
- **Fentanyl** (Actiq®, Effentora® (buccale), Durogesic®) - sempre consentito; non dializzabile! Secondo il Compendium, solo il 10% viene escreto per via renale - ma: non sono stati studiati gli effetti collaterali nella CKD, quindi prestare attenzione all'accumulo.
- Il **metadone**: necessita di adattamento del dosaggio solo a partire da eGFR < 10 ml/min; generalmente emivita molto lunga, che varia però da un individuo all'altro -> fare attenzione all'accumulo! Non dializzabile; particolarmente adatto a pazienti terminali con CKD o in cure palliative.
- La **buprenorfina** (Transtec®, Temgesic®) viene metabolizzata a livello epatico - non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
- **Morfina/morfina**: Non raccomandato in CKD
- **Ossicodone** (Oxycontin®, Targin®: combinazione con naloxone): Non raccomandato in CKD.

3.10 Vaccinazioni

Raccomandate sono per tutti i pazienti con CKD:

- le vaccinazioni come da calendario vaccinale svizzero
- vaccinazione annuale contro l'influenza

Inoltre:

- immunizzazione di base contro l'epatite B se eGFR < 30 o CKD ad alto rischio di progressione; titolo anticorpale da confermare
- la vaccinazione anti-pneumococcica (Prevenar 13®) per CKD con eGFR <30 o CKD ad alto rischio di infezione pneumococcica (diabetici, sindrome nefrosica, immunosoppressi)
- Covid19: linee guida in continua revisione.
- Novità: vaccinazione contro herpes zoster (Shingrix), raccomandata dall'UFSP, ma attualmente non disponibile in Svizzera.

Nota: Le vaccinazioni con vaccini vivi dovrebbero essere effettuate **prima** di un eventuale trapianto renale, poiché sono controindicate dopo il trapianto.

3.11 Accesso vascolare per l'emodialisi (fistola arterovenosa)

Già a partire dallo stadio 3-4 di CKD, le vene di un braccio (di solito il braccio non dominante) devono essere protette dai danni causati dalle punture (prelievo di sangue, Venflon), in modo che si possa confezionare una fistola arterovenosa.

Viene effettuato dapprima un cosiddetto mapping vascolare da parte dell'angiologo tramite esame duplex di entrambe le braccia; dopo avere deciso quale braccio offre le condizioni migliori per il confezionamento della fistola, quel braccio non verrà più utilizzato per i prelievi di sangue

4. Note editoriali

1. Zhang, Qiu-Li; Rothenbacher, Dietrich: Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. [BMC Public Health](#). 2008 Apr 11;8:117. doi: 10.1186/1471-2458-8-117.
2. Tomonaga Y, Szucs T, Risch L. Prevalence of Reduced Renal Function in Switzerland – Results of a Multicenter, Cross-Sectional Study [abstract]. *Swiss Med Wkly* 2011; 141 Suppl 191: 9
3. Girndt M, et al.: The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011. [Dtsch Arztebl Int](#). 2016 Feb 12;113(6):85-91. doi: 10.3238/arztebl.2016.0085.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl* 2013;3(1). www.kdigo.org/home/guidelines/
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. London: NICE; 2015a.
6. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. [UpToDate, Accessed 2/2020](#)
7. Fatehi P, Hsu C: Diagnostic approach to the patient with newly identified chronic kidney disease. [UpToDate, Accessed 2/2020](#)
8. DEGAM S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-048. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. 6/2019
9. Pugh, D, et al.: Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* **79**, 365–379 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40265-019-1064-1>
10. Mann JFE, Bakris GL: Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. [UpToDate, Accessed 2/2020](#)
11. Ku E, et al.: Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. [AJKD 2019; 74 \(1\): 120-31.](#)

12. Davison SN: Management of chronic pain in chronic kidney disease. [UpToDate, Accessed 2/2020](#)
13. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)
14. Meier P, Vogt B. Salz und Niereninsuffizienz. Schweiz Med Forum 2014;14(04):50–53.
15. Perkovic V, et al.: Treatment of diabetic kidney disease. [UpToDate, Accessed 2/2020](#)
16. McClure, Mark; Jorna, Thomas; Wilkinson, Laura; Taylor, Joanne: Elderly patients with chronic kidney disease: do they really need referral to the nephrology clinic? In: Clinical kidney journal 2017; 10 (5): 698–702.
17. Liu, Ping; Quinn, Robert R.; Karim, Mohammad Ehsanul; Bello, Aminu; Tam-Tham, Helen; Weaver, Robert et al. (2019): Nephrology consultation and mortality in people with stage 4 chronic kidney disease: a population-based study. In: CMAJ 191 (10), E274-E282. DOI: 10.1503/cmaj.181372.
18. [KDIGO](#) clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease 2012a.
19. Mervyn Dean; Gli oppioidi nell'insufficienza renale e nei pazienti in dialisi. In Journal of Pain and Symptom Management 2004;28(5):497-504.
20. Wetzels et al. Valori di riferimento specifici per età e sesso del GFR stimato nei caucasici: The Nijmegen Biomedical Study. In Kidney International 2007;72(5):632-637
21. Walther CP, et al: Carezza di ferro e terapia del ferro nell'insufficienza cardiaca e nella malattia renale cronica. Curr Opin Nephrol Hypertens 2020 Sep;29(5):508-514.

Riconoscimenti:

Vorremmo ringraziare il **PD Dr med Nilufar Mohebbi**, specialista in medicina interna e nefrologia, Praxis und Dialysezentrum Zürich-City, Zurigo e il **Dr med Andreas Schleich**, Senior Physician Nephrology, Stadtspital Waid, Zurigo, per la loro competenza e suggerimenti critici.

FONTI E CONTATTI

Fonte: Linea guida “Chronische Niereninsuffizienz” pubblicata da mediX Schweiz (www.medix.ch).

Traduzione in italiano ed adattamenti grafici e di contenuto a cura di mediX ticino. Tutti i contenuti e gli adattamenti grafici, i diritti d'uso originali e derivati, come pure i diritti d'autore e di traduzione, restano riservati.

Ultimo aggiornamento e/o traduzione di mediX ticino: dicembre 2021

Editore mediX ticino:

Dr.ssa med. Greta Giardelli

Redazione (responsabile) mediX ticino:

Dr. ssa med. Eugenia Zuliani (FMH in medicina interna generale e nefrologia)

Autori mediX ticino:

Dr.ssa med. Eugenia Zuliani

Dr.ssa med. Greta Giardelli

Autori mediX Schweiz:

Dr. med. Simone Erni, mediX Schweiz

Dr. med. Uwe Beise, mediX Schweiz

Questa linea guida è stata creata con finalità scientifiche e in modo indipendente dai medici della rete, in particolare senza influenze esterne di terzi appartenenti a gruppi finanziari, assicurativi, industriali o altri di interesse economico.

Le Linee guida mediX ticino contengono raccomandazioni terapeutiche per specifiche situazioni di trattamento. Ogni paziente, tuttavia, deve essere trattato in base alle sue circostanze individuali valutate personalmente dal medico curante, che è l'unico responsabile a riguardo.

Le linee guida mediX ticino sono sviluppate e/o tradotte e verificate con impegno e cura a titolo divulgativo e di formazione interna; la società FAMedNET SA, che gestisce mediX ticino, declina del resto ogni responsabilità per correttezza ed esaustività.

Tutte le linee guida di mediX ticino sono consultabili su Internet all'indirizzo www.medix-ticino.ch

Si prega di [inviare](#) feedback a: segretariato@medix-ticino.ch

