

SumUP



FLASH FORWARD

RUN INTO THE FUTURE

CONTENUTI

“Flash Forward: Run into the future”, svoltosi a Roma l’8 luglio 2021, è stata l’occasione per un gruppo di esperti nefrologi italiani di riunirsi per affrontare insieme alcuni aspetti fondamentali della gestione della malattia renale cronica alla luce dell’imminente avvento dei nuovi chelanti del potassio.

Gli esperti si sono confrontati in un formato inedito, fatto di brevi ma approfonditi talk incentrati su aspetti cardine della malattia renale cronica e delle implicazioni attese dall’introduzione dei nuovi chelanti, talk seguiti dal dibattito con ospiti presenti in loco e ospiti remoti connessi tramite internet, sotto la guida del Dott. Stefano Bianchi, direttore della Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi Sud ASL 6 di Livorno.

Il dibattito, dopo ogni talk, è stato sistematicamente incoraggiato dai cosiddetti “talk and poll”, domande a risposta multipla rivolte al pubblico con successiva presentazione dei risultati, ossia la frequenza di ciascuna risposta, e relativa discussione.

PRIMO TALK	3
TALK AND POLL	4
ROUND TABLE	4
TAKE HOME MESSAGE	5
SECONDO TALK	6
SESSIONE 2	6
ROUND TABLE	7
TAKE HOME MESSAGE	7
TERZO TALK	8
SESSIONE 3	8
ROUND TABLE	9
TAKE HOME MESSAGE	9
QUARTO TALK	10
ROUND TABLE	10

PRIMO TALK

La diagnosi precoce della malattia renale cronica, dalle linee guida alla pratica clinica

Prof. Luca De Nicola

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, S.C. Nefrologia e Dialisi, Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

La prima domanda da porsi è chi e come sottoporre a screening per malattia renale cronica. Gli studi mostrano che i soggetti più a rischio di sviluppare malattia renale cronica, e pertanto da sottoporre a screening, sono i pazienti anziani, obesi, ipertesi, con malattia cardiovascolare e i fumatori.

Una volta individuati i pazienti con malattia renale cronica, intesa come riduzione del filtrato e/o albuminuria, il monitoraggio della si fonda su dosaggio seriato della creatinina e della proteinuria, variamente accertata (dipstick, ratio proteinuria-creatininuria o albuminuria-creatininuria). I due parametri sono importanti perché, all'aumentare dell'albuminuria e al peggiorare del filtrato stimato sulla creatininemia, è noto dagli studi che vi è un aumento del rischio di morte da ogni causa e di malattia renale terminale (dialisi o trapianto), studi su cui si fondano le raccomandazioni KDIGO 2012 di diagnosi e monitoraggio della malattia renale cronica.

Il follow up dei pazienti affetti da malattia renale cronica può essere affidato al medico di medicina generale o al nefrologo. Tuttavia, in uno studio prospettico condotto dal gruppo del Prof De Nicola, è emerso che, a partire dallo stadio 3b della malattia renale cronica (filtrato glomerulare inferiore a 45 mL/min/1.73mq), i pazienti seguiti dal medico di medicina generale hanno una prognosi renale significativamente peggiore, cioè con maggior rischio di ingresso in dialisi, rispetto a quelli seguiti dal nefrologo.

Tra gli approcci farmacologici noti per ridurre la progressione della malattia renale cronica è l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i cui benefici, mostrano gli studi su grossa casistica di pazienti con malattia renale cronica diabetica proteinurica, non sono uguali per tutti gli stadi della malattia renale cronica, osservandosi il maggior effetto nel ritardare l'ingresso in dialisi quando gli inibitori del RAAS vengono iniziati in una fase precoce-intermedia, ovvero con filtrato glomerulare fra 30 e 60 mL/min/1.73mq o albuminuria inferiore a 300 mg/g. L'introduzione precoce di questi farmaci nel corso della malattia renale cronica ha anche implicazioni economiche, ritardando e riducendo il numero di pazienti che progrediscono allo stadio più gravato da complicanze che rendono necessaria l'ospedalizzazione con i relativi costi.

TALK AND POOL

Quale pensate possa essere il maggior beneficio conseguente ad una diagnosi precoce di una malattia renale?	Percentuali risposte
1. L'inizio precoce di strategie nefroprotettive (inibitori del RAAS, inibitori del SGLT2, etc)	52,6
3. La possibilità di diagnosticare la presenza di malattie renali prima che queste abbiano dato già manifestazioni cliniche, ad esempio con il ricorso alla biopsia renale	21,05
4. Maggiore possibilità di condividere la gestione clinica del paziente, anche per le problematiche non renali, con altri specialisti ed i medici di medicina generale	21,05
2. La possibilità di programmare per tempo scenari terapeutici difficili da attuare in pazienti "late referral" (dialisi peritoneale integrate alla terapia conservativa, emodialisi domiciliare etc)	5,2
5. La diagnosi precoce di malattia renale non comporta nella pratica clinica nessun importante beneficio	0

Le tre risposte più scelte rivelano l'aspettativa dei nefrologi che seguono pazienti con malattia renale cronica di poter intervenire, mediante la diagnosi precoce, sul corso della malattia, rallentandone la progressione o individuandone precocemente l'eziologia per instaurare un eventuale trattamento eziologico, anche condiviso con altri specialisti o con il medico di medicina generale.

ROUND TABLE

- La risposta che ha raccolto il maggior numero di consensi (numero 1) rivela la conoscenza della fisiopatologia renale: l'inibizione del RAAS e di SGLT2 converge nel ridurre il meccanismo fondamentale di progressione della malattia renale cronica, l'iperfiltrazione glomerulare
Prof. Luca De Nicola
- Le tre risposte più popolari riflettono l'approccio clinico corretto nella gestione di un paziente con nuova diagnosi di malattia renale cronica proteinurica: avviare la terapia nefroprotettiva aspecifica (inibizione RAAS, inibizione SGLT2), determinare l'eziologia, avviare una terapia eziologica
Prof. Federico Alberici
- Il trial DAPA-CKD ha dimostrato che in aggiunta ai pazienti con nefropatia diabetica proteinurica anche i pazienti con nefropatia non diabetica trattati con inibitore di SGLT2 hanno minor rischio cardiovascolare oltre che una riduzione della progressione della malattia renale cronica, per motivi complessi che non si limitano alla riduzione della iperfiltrazione
Prof.ssa Simonetta Genovesi
- Una diagnosi precoce consente un corretto inquadramento eziologico, che può includere in pazienti selezionati, l'esclusione di una nefropatia ereditaria con analisi genetica
Prof. Federico Alberici

- Una diagnosi precoce consente di rallentare la progressione della malattia renale al punto di evitare, in una popolazione selezionata, ad es. anziani con multiple comorbidità, la terapia sostitutiva, oppure, se è opportuno o inevitabile iniziare la terapia sostitutiva, consente di utilizzare approcci dietetico-sostitutivi, ritardando l'ingresso in dialisi; la diagnosi precoce consente in ogni caso di valutare e decidere per tempo la modalità dialitica più opportuna e la preparazione (allestimento fistola arterovenosa per emodialisi, posizionamento di catetere di Tenckhoff per dialisi peritoneale)

Dott. Matteo Floris

- Cosa fare dei pazienti con 60-90 ml/min/1.73mq di filtrato glomerulare, che da linee guida KDIGO 2012 dovrebbero essere soltanto osservati nel tempo (Prof.ssa Genovesi)? Una strategia dovrebbe essere quella di intervento sullo stile di vita, consigliando il calo ponderale, la cessazione del fumo, il controllo pressorio

Prof. Luca De Nicola

TAKE HOME MESSAGE

- Lo screening della malattia renale cronica deve essere effettuato in tutti i pazienti con comorbidità notoriamente associate ad essa: età avanzata, ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare, obesità, abitudine tabagica
- I marker fondamentali della malattia renale cronica da seguire nel tempo sono creatininemia e proteinuria, in quanto informano la prognosi
- Il follow up deve essere effettuato in modo congiunto dal nefrologo e dal medico di medicina generale
- Nei pazienti con filtrato glomerulare tra 90 e 60 ml/min/1.73mq, è ragionevole un approccio volto alla minimizzazione dei fattori di rischio della progressione: obesità, ipertensione, abitudine tabagica
- Nei pazienti con filtrato glomerulare inferiore a 60 e ancor più 45 ml/min/1.73mq l'approccio farmacologico con inibizione del RAAS e, in futuro, di SGLT2, è fondamentale per rallentare la progressione della malattia renale cronica
- La diagnosi precoce ha molteplici implicazioni nella gestione del malato nefropatico: dall'instaurazione di una terapia eziologica all'impostazione di una terapia ottimale inclusiva anche di approccio dietetico per rallentare o impedire l'evoluzione verso la malattia renale terminale o, se inevitabile, giungere a quest'ultima avendo discusso delle modalità dialitiche (e predisposto a queste ultime) e dell'accesso al trapianto

SECONDO TALK

La gestione attuale del paziente con malattia renale cronica: a che punto siamo?

Prof. Roberto Minutolo

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento, S.C. Nefrologia e Dialisi, Università della Campania "Luigi Vanvitelli"

Negli ultimi 15 anni i pazienti con malattia renale cronica riferiti agli ambulatori tendono ad avere uno stadio più avanzato di malattia. L'introduzione di progetti e ambulatori dedicati a pazienti con malattia renale cronica severa, cioè dallo stadio 3 in poi, come ad es. il progetto PIRP, ha mostrato come un ambulatorio dedicato determini una miglior gestione delle complicanze metaboliche della malattia renale cronica ad es. con: maggior impiego inibitori RAAS, ma anche di altri anti-ipertensivi, introduzione di agenti stimolanti l'eritropoiesi e di chelanti del fosforo.

Vi è ampio margine di miglioramento. L'analisi di corpose casistiche mostra come la gestione di quattro fattori di rischio modificabili, ovvero ipertensione, proteinuria, anemia, e ipercolesterolemia in pazienti con malattia renale cronica si traduca spesso in una cattiva o incompleta gestione farmacologica (ad es. un paziente proteinurico su tre non riceve inibitore del RAAS). La più importante limitazione all'impiego di inibitori del RAAS in questa categoria di pazienti che se ne gioverebbe grandemente (malattia renale cronica proteinurica) è rappresentato dal frequente effetto collaterale rappresentato dall'iperpotassiemia, che determina spesso la riduzione o addirittura sospensione del farmaco.

I pazienti che sviluppano iperpotassiemia o che hanno iperpotassiemia persistente sono anche quelli che progrediscono più frequentemente verso la malattia renale terminale, e alcuni studi mostrano come questi siano più spesso non in trattamento con inibitori del RAAS o come abbiano dovuto interrompere l'inibitore del RAAS proprio per l'iperpotassiemia.

Gli interventi tesi a contrastare l'iperpotassiemia, come l'uso di chelanti, di diuretici, e di sodio bicarbonato, è inefficace nei due terzi dei casi.

È necessario uno shift del paradigma che vede l'iperpotassiemia come un fattore di rischio del cattivo outcome renale: piuttosto, deve essere visto come un indicatore di uso subottimale della inibizione del RAAS, vero responsabile del cattivo outcome renale.

SESSIONE 2

Quale ritieni sia la condizione clinica/fattore di rischio più suscettibile di miglioramento nei pazienti che afferiscono ad un Ambulatorio Nefrologico?	Percentuali risposte
5. Una migliore gestione della iperpotassiemia nei pazienti con funzione renale più compromessa ed in quelli in terapia con inibitori del RAAS	43,5
1. Un più soddisfacente controllo dei valori della pressione arteriosa	28,2
2. Un maggior utilizzo degli inibitori del RAAS	20,5
3. Non vedo margini di miglioramento perché il controllo clinico di questi pazienti è già ottimale	2,5
4. Un più appropriato ricorso alla terapia marziale ed all'utilizzo di ESA	5,1

ROUND TABLE

- Le due risposte che hanno ottenuto il maggior consenso riflettono l'auspicio di poter estendere alla più ampia fetta possibile di pazienti nefropatici una ottimale inibizione del RAAS, cosa che passa attraverso un miglior controllo della potassiemia
Dott. Stefano Bianchi, Prof. Roberto Minutolo
- Quale target pressorio per il nefropatico? Le ultime KDIGO raccomandano un target inferiore a 120/80 mmHg, per quanto nel trial SPRINT gli effetti avversi con target analogo siano tutti renali; l'argomento è dibattuto, manca ancora risposta definitiva
Prof.ssa Simonetta Genovesi, Dott. Stefano Bianchi, Prof. Ciro Esposito
- Gli anti-aldosteronici consentono spesso di controllare la pressione, aumentando tuttavia il rischio della iperpotassiemia (Dott. Bianchi, Prof. Esposito)
- L'inibizione del RAAS completa, inclusiva di anti-aldosteronico oltre che di ACE inibitore o sartano o addirittura il doppio blocco (sartano e ACE inibitore), a fronte dell'elevato rischio di iperpotassiemia, potrebbe avere un ruolo in una popolazione molto selezionata di pazienti con stretto monitoraggio; l'angiotensina è il più potente stimolatore della fibrogenesi a livello renale
Prof. Antonella Pani
- Oltre alla necessità di ottenere un controllo pressorio appropriato per il singolo paziente, tenendo conto dei rischi connessi alla ipotensione oltre che alla iperpotassiemia, è necessario considerare che la polifarmacoterapia in pazienti tipicamente anziani come quelli con malattia renale cronica è gravata da un alto tasso di non-aderenza, per cui tra gli obiettivi deve esserci anche quello di ridurre il numero di farmaci
Prof. Filippo Aucella

TAKE HOME MESSAGE

- I fattori di rischio modificabili di progressione della malattia renale cronica, e in particolare ipertensione arteriosa, proteinuria, ipercolesterolemia, anemia, acidosi metabolica, iperfosforemia, obesità e tabagismo, sono sotto trattati in un'ampia porzione di casi
- Il miglior controllo della iperpotassiemia consente e auspicabilmente consentirà con i nuovi chelanti del potassio di iniziare e/o proseguire il trattamento ottimale con inibitori del RAAS in pazienti a rischio
- Il blocco sequenziale del RAAS potrebbe trovare un ruolo in una popolazione selezionata di nefropatici, posto che il controllo della potassiemia sia raggiunto
- Il target pressorio deve essere individualizzato, tenendo conto dell'età e della fragilità complessiva del paziente
- I benefici della polifarmacoterapia deve essere bilanciata contro il rischio della non-aderenza

TERZO TALK

La terapia con i nuovi chelanti del potassio: non lasciamoci sfuggire questa opportunità

Enrico Fiaccadori

Unità Operativa Complessa di Nefrologia Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

Le condizioni a maggior rischio di iperpotassiemia, e cioè malattia renale cronica, diabete mellito e scompenso cardiaco congestizio, sono anche le più suscettibili di miglioramento con farmaci che inibiscono il RAAS realizzando un ipoaldosteronismo funzionale, e pertanto con aumentato rischio di iperpotassiemia. Miglioramento inteso come beneficio su malattia renale terminale e mortalità.

Il Kayexalate, approvato negli anni 50, è un chelante del potassio inefficace e gravato da rischio consistente di perforazioni intestinali, che aumenta nella popolazione più a rischio di iperpotassiemia, e cioè nei pazienti con malattia renale cronica avanzata (filtrato glomerulare inferiore a 30 mL/min/1.73mq).

Ora abbiamo a disposizione due nuovi chelanti. Uno è il patiomer che agisce scambiando ioni calcio con ioni potassio in modo non selettivo nel colon distale, con inizio della sua azione a sette ore. Il secondo è il ciclosilicato di sodio e zirconio che scambia potassio con idrogeno e sodio in modo selettivo lungo tutto il tratto gastrointestinale, con inizio della sua d'azione ad un'ora.

SESSIONE 3

Quale è il potenziale maggior beneficio che i nuovi chelanti del K secondo te presentano?	Percentuali risposte
3. La possibilità di mantenere in terapia conservativa posticipando l'inizio della dialisi in pazienti con funzione renale molto compromessa	25,9
1. L'efficacia dimostrata in somministrazioni croniche, in assenza di importanti effetti collaterali sulla tollerabilità gastrointestinale	55,5
5. Migliorare il controllo della potassiemia anche nei pazienti in emodialisi	11,1
2. Permettere di proseguire una dieta con adeguato contenuto in fibre, inclusa una dieta completamente vegetariana	7,4
4. Nessuno	0

ROUND TABLE

- Le quattro risposte date vanno nella stessa direzione: dai nuovi chelanti ci si attende la possibilità di proseguire terapie e diete spesso interrotte a causa della iperpotassiemia in pazienti con malattia renale cronica avanzata, così da rallentare ulteriormente la progressione della malattia renale cronica (dieta ricca di alcali e potassio, inibitori del RAAS)
Dott. Stefano Bianchi, Prof. Ernesto Paoletti
- La possibilità di un nuovo chelante del potassio per i pazienti in emodialisi, che permetta il controllo/la normalizzazione della potassiemia anche, e soprattutto, nell'intervallo dialitico lungo, è una grande promessa di riduzione della mortalità, notoriamente connessa alle aritmie fatali da iperpotassiemia in questa popolazione
Prof. Enrico Fiaccadori
- La dieta ricca in fibre e vegetali con riduzione del rischio cardiovascolare può potenzialmente essere estesa ai dializzati notoriamente sottoposti a restrizione dietetica per l'iperpotassiemia
Dott. Giuseppe Regolisti
- Vi è evidenza iniziale che i nuovi chelanti consentano di intensificare il blocco del RAAS implementando gli antialdosteronici senza sviluppo di iperpotassiemia
Prof. Ernesto Paoletti, Dott. Giuseppe Regolisti

TAKE HOME MESSAGE

- Il Kayexalate, attuale unico chelante del potassio disponibile all'uso clinico, è gravato da inefficacia e rischio di gravi complicanze intestinali
- I nuovi chelanti del potassio mostrano rapidità d'azione, efficacia e sicurezza
- I nuovi chelanti del potassio aprono la possibilità di estendere la terapia con inibitori del RAAS o di blocco combinato (sartano o ACE inibitore congiuntamente ad antialdosteronico) a pazienti cui è attualmente proibito per lo sviluppo di iperpotassiemia, offrendo a questi pazienti il beneficio offerto da questi farmaci ovvero miglior outcome cardiovascolare e renale e di mortalità
- I nuovi chelanti potrebbero consentire ai pazienti in emodialisi di presentarsi in dialisi con livelli normali di potassio, riducendo il rischio di aritmie
- I nuovi chelanti potrebbero consentire a pazienti a rischio per iperpotassiemia di condurre diete come la DASH che vertono su ampio introito di fibre e vegetali e pertanto ad alto contenuto di potassio, con i benefici sull'outcome cardiovascolare, renale e sulla mortalità di questi regimi dietetici

QUARTO TALK

Le nostre esperienze sul campo con i nuovi chelanti del potassio: la pratica clinica conferma gli studi clinici?

Prof. Ciro Esposito

Unità di Nefrologia e Dialisi - ICS Maugeri SpA SB, Università degli Studi di Pavia

L'esperienza del trattamento con sodio ciclosilicato di sodio e zirconio in cinque pazienti in emodialisi trisettimanale, tre uomini e due donne, di cui un paziente in trattamento con ACE-inibitore, quattro in precedenza trattati con chelanti del potassio, ha mostrato che tutti invariabilmente sono arrivati al target di potassiemia nell'arco di un mese, peraltro con dosi lievemente più basse di quanto indicato da foglietto.

ROUND TABLE

- Lo ciclosilicato di sodio e zirconio potrebbe avere un ruolo nella iperpotassiemia acuta? Non sono ancora disponibili esperienze ma il dato di riduzione della potassiemia nell'arco di un'ora è promettente
Prof. Filippo Aucella
- Lo ciclosilicato di sodio e zirconio ha implicazioni sull'acido base, in quanto chela lo ione ammonio, che ha le stesse dimensioni del potassio, e la rimozione dell'ammonio equivale all'aggiunta di un bicarbonato, tant'è che è riportato un aumento della bicarbonatemia anche di 2-3 mmol/L, un effetto potenzialmente benefico che si aggiunge alla riduzione della potassiemia
Prof. Enrico Fiaccadori