

Studio Multicentrico sulla Prevalenza delle Calcificazioni Vascolari e delle Fratture Vertebrali nei Pazienti in Dialisi Paratiroidectomizzati

RICERCATORE PROPONENTE

Nome: Sandro
Cognome: Mazzaferro,
Genere: Maschio
Anno di nascita 1954
E-mail: sandro.mazzaferro@uniroma1.it
Telefono: 335 8417818.

ISTITUZIONE DEL PROPONENTE (GdS)

Gruppo di Studio Metabolismo Minerale ed Elementi in Traccia

AREA TEMATICA
Dialisi

TITOLO DELLA PROPOSTA

Studio Multicentrico sulla Prevalenza delle Calcificazioni Vascolari e delle Fratture Vertebrali nei Pazienti in Dialisi Paratiroidectomizzati.

TIPO DI STUDIO

Lo studio sarà di tipo osservazionale, multicentrico, di coorte, prospettico, dove i pazienti con paratiroidectomia saranno i casi e quelli senza i controlli.

A fronte della incertezza esistente sulla prevalenza delle fratture e delle calcificazioni, la numerosità dei casi è risultata variabile tra 1583 e 3050, considerando una esposizione tra il 5 ed il 10%. Per tale motivo il protocollo prevede una prima fase, la valutazione basale, destinata ad ottenere i dati di prevalenza che saranno utilizzati per un calcolo più preciso della numerosità da raggiungere al termine dello studio.

STIMA DELLA DURATA DELLO STUDIO

La durata prevista dello studio è di 36 mesi, con un arruolamento stimabile in circa 6 mesi.

POPOLAZIONE IN STUDIO (se applicabile)

Lo studio verrà effettuato su pazienti afferenti ai Centri Dialisi del territorio italiano che daranno consenso alla partecipazione. Potranno pertanto afferire sia centri ospedalieri che privati.

Non è previsto il coinvolgimento di bambini (saranno esclusi i casi di età <18aa)

E' possibile il coinvolgimento di grandi anziani (non è previsto limite di esclusione per età)

VALUTAZIONE DEGLI ESITI (max 250 caratteri)

End points: 1. prevalenza ed incidenza di fratture vertebrali e calcificazioni vascolari; 2. raggiungimento dei targets biochimici del metabolismo minerale nei pazienti paratiroidectomizzati rispetto agli altri; 3. mortalità generale e cardiovascolare.

SEZIONE 2

BACKGROUND (max 4000 caratteri)

Nei pazienti in dialisi l'iperparatiroidismo secondario viene oggi associato non solamente alla distrofia ossea, ma anche alla aumentata mortalità generale e cardiovascolare (*Block, 2005*). Tra le cause possibili di questo legame rientrano certamente sia le calcificazioni vascolari che le fratture ossee, poiché entrambe sono correlabili sia con le alterazioni del metabolismo

minerale che con la mortalità. Considerando veri questi presupposti, è possibile ipotizzare che i pazienti con iperparatiroidismo più grave, quali quelli sottoposti a paratiroidectomia, siano anche i più esposti a fratture e calcificazioni e quindi ad aumentata mortalità. In alternativa è anche possibile che la cura chirurgica, radicale, impatti favorevolmente su questi eventi e migliori la sopravvivenza dei pazienti. In effetti gli studi epidemiologici disponibili indicano che i pazienti operati sulle paratiroidi hanno una sopravvivenza migliore rispetto agli altri (Kestenbaum 2004). Tuttavia questi studi di tipo retrospettivo, si basano su dati di registro e sono pertanto privi di esatti riscontri radiologici e biochimici. Non è pertanto chiaro perché i pazienti paratiroidectomizzati sopravvivono di più né se questo può essere messo in relazione con una differente gravità delle calcificazioni vascolari e/o delle fratture. La rilevanza clinica di queste informazioni è intuibile se si pensa al differente costo di un intervento chirurgico una tantum da un lato ed a quello di una terapia medica protratta per molti anni, con farmaci molto costosi e gravati dal rischio di effetti collaterali, dall'altro. Pertanto il nostro studio propone di valutare anzitutto qual è la reale prevalenza delle fratture vertebrali (che, vale la pena di ricordare, sono asintomatiche nella gran parte dei casi) e delle calcificazioni vascolari nei pazienti sottoposti a PTX e successivamente cercare di definire se questi fattori hanno un legame con la mortalità.

OBIETTIVI

Obiettivo primario dello studio è quello di analizzare se i pazienti in dialisi sottoposti a paratiroidectomia, rispetto a quelli che non necessitano dell'intervento, hanno una minore prevalenza ed incidenza di fratture vertebrali e di calcificazioni vascolari

Obiettivi secondari saranno la valutazione della maggiore o minore aderenza ai target ematochimici internazionali previsti per i pazienti in dialisi e la maggiore o minore mortalità generale e cardiovascolare rispetto ai non paratiroidectomizzati.

DISEGNO DELLO STUDIO (max 6000 caratteri)

Poiché le paratiroidectomie vengono effettuate in numero limitato in ciascun Centro Dialisi, il primo obiettivo dello studio è di realizzare una sorta di censimento atto a creare un registro dei casi. Dai pochi dati disponibili, si può stimare che la prevalenza sia di circa il 5% della popolazione dialitica totale (dovrebbero pertanto esserci circa 2000 casi in tutta Italia). Sarà richiesta la partecipazione del maggior numero possibile di ospedali e cliniche, mediante un capillare lavoro di contatto diretto. I principali dati clinici, ematochimici e terapeutici dei paratiroidectomizzati, saranno raccolti mediante compilazione di un semplice foglio elettronico. Oltre le generalità, ottenute in forma anonima mediante generazione di un codice individuale, saranno registrati i principali parametri clinici connessi al rischio cardiovascolare (fumo, diabete, dislipidemia, ipertensione, malattie cardiovascolari già presenti) ed il tipo e la data dell'intervento chirurgico. Tra i parametri biochimici saranno considerati i valori medi degli ultimi tre-sei mesi di Calcemia, Albuminemia, Fosforemia, Fosfatasi Alcalina e Paratormone. Saranno inoltre richiesti i valori di alcuni marcatori aspecifici dello stato infiammatorio (VES, PCR, fibrinogeno e ferritina). Tutti questi parametri fanno parte della comune routine diagnostica e non comportano quindi nessun impegno aggiuntivo di spesa. Saranno infine registrate le terapie in corso per il controllo dell'iperparatiroidismo (vitamina D, chelanti, Calciomimetici) e della anemia (dose media di Eritropoietina). Come già indicato, dalla raccolta saranno esclusi solamente i pazienti di età <18 anni. Oltre a creare un registro dei paratiroidectomizzati, questa parte dello studio consentirà di avere una informazione affidabile sia sulla reale numerosità dei casi che sulla facilità e disponibilità dei Centri a collaborare ulteriormente.

Al termine del censimento sarà possibile dare inizio al protocollo vero e proprio, per il quale possiamo considerare due fasi: la prima destinata a fornire dati di prevalenza, la seconda di incidenza, degli eventi. Ad ogni singolo Centro Dialisi sarà richiesto di effettuare una sorveglianza sistematica delle calcificazioni vascolari e delle fratture vertebrali su tutti i pazienti afferenti, paratiroidectomizzati e non, mediante esecuzione di una semplice radiografia in laterale della colonna. Questa indagine radiologica non viene ancora eseguita di routine nei pazienti uremici, ma, dato il basso costo, la accessibilità e la non invasività è certamente un test ideale per lo screening precoce dei casi a maggior rischio ed è pertanto prevedibile un suo impiego routinario entro breve. In una osservazione personale recente, su un numero limitato di dializzati, abbiamo verificato che la prevalenza delle fratture vertebrali è pari a circa il 25%, mentre i dati della letteratura variano tra il 13 ed il 32%. Quanto alle calcificazioni vascolari a livello dell'aorta lombare, la loro prevalenza oscilla tra il 57 e l'81%. Poiché non esistono dati ufficiali di prevalenza delle fratture e delle calcificazioni valutate con il metodo radiologico da noi proposto, il calcolo della numerosità necessaria sia dei casi che del controllo verrà effettuato con precisione al termine della prima fase del protocollo, quella destinata appunto a definire le prevalenze.

Dopo l'arruolamento, che durerà un periodo minimo di sei mesi, saranno effettuati degli aggiornamenti clinici e biochimici dei pazienti ad intervalli di sei mesi. Al momento dell'ultima rilevazione, oltre ai dati clinici e biochimici sarà richiesto di

ripetere lo studio radiologico. Sia nella prima rilevazione che nel corso del successivo periodo osservazionale non sarà data alcuna indicazione terapeutica.

L'incidenza di comparsa di fratture vertebrali sarà espressa in termini di n° eventi per pazienti-anno, definendo l'evento come comparsa di almeno una nuova frattura nel periodo di osservazione, la differenza tra i due gruppi sarà verificata con il test esatto di Fisher. L'incidenza di calcificazioni vascolari sarà espressa in termini semiquantitativi (score) e qualitativi (incremento dello score rispetto al basale vs non incremento) e la differenza tra i due gruppi sarà verificata con il test t per lo score e con il test esatto di Fisher per l'incidenza di nuove calcificazioni. L'effetto delle covariate verrà valutato con la regressione logistica e il modello di Poisson.

L'effetto della paratiroidectomia sulla mortalità verrà valutato con l'analisi della sopravvivenza con il metodo di Kaplan-Meier e il log-rank test, verrà effettuato l'aggiustamento per le covariate con il modello di Cox.

DICHIARAZIONE DI EVENTUALE CONFLITTO DI INTERESSE

Il proponente non ha interessi economici diretti con industrie farmaceutiche in generale.

3.4. ELENCO DELLE POSSIBILI UNITÀ E RICERCATORI COINVOLTI

La partecipazione a questo studio, come indicato, dovrà necessariamente riguardare un numero elevato di Centri Dialisi che non è possibile elencare preventivamente. Nell'ambito del Gruppo di Studio sono stati comunque identificati, e sono di seguito elencati, alcuni medici referenti che hanno espresso l'intenzione di farsi promotori della raccolta di dati nella loro zona di appartenenza.

1. UOC di Nefrologia e Dialisi Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Umberto I, di Roma. Dr.ssa Pasquali Marzia (Italia Centrale, Regione Lazio).
2. UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale S. Paolo Milano; Dr. Cozzolino Mario (Italia del Nord, Regione Lombardia).
3. Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera San Salvatore, Pesaro. Dr.ssa Marina DI Luca. (Italia Centrale, Regione Marche).
4. U.O.A. di Nefrologia e Dialisi, ULSS 15 "Alta Padovana", Camposampiero – Cittadella (PD); Dr. Maurizio Nordio (Italia del Nord, Regione Tri-Veneto).
5. U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale "F. Miulli"; Acquaviva delle Fonti (BA). Dr. Carlo Lo monte (Italia del Sud, Regione Puglia).
6. UO Nefrologia e Dialisi San Luri (CA); Dr.ssa Maria Cristina Mereu (Italia Centrale, Regione Sardegna);
7. UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale Civile di Cremona; Dr. Fabio Malberti (Italia del Nord, Regione Lombardia).
8. Unità di Nefrologia e Dialisi Università Federico Secondo di Napoli, Prof. Domenico Russo (Italia del Sud, Regione Campania).