

**Protocollo di Ricerca**  
**EFFETTO DEL TRATTAMENTO INTENSIVO SUL RISCHIO**  
**CARDIO-RENALE IN PAZIENTI CON IRC**

DATA: 15/02/2009

**RICERCATORE PROPONENTE: PROF. GIUSEPPE CONTE**

**e-mail:giuseppe.conte@unina2.it; tel: 081 2549409 333 2655940.**

**GRUPPO DI STUDIO DEL PROPONENTE:**

**TERAPIA CONSERVATIVA DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC).**

**Razionale dello studio**

A tutt'oggi non sono stati investigati, mediante studi randomizzati controllati, gli effetti di un trattamento intensivo multifattoriale sul rischio cardiovascolare e renale di pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in fase predialitica. Non si conosce, infatti, se la prevenzione globale dei principali fattori di rischio modificabili associati alla IRC, quali l'ipertensione arteriosa, l'albuminuria, la dislipidemia, l'anemia e l'iperparatiroidismo e/o l'iperfosforemia, cosiddetta prevenzione secondaria, induce un miglioramento della prognosi renale (inizio della dialisi) o della prognosi *quoad vitam* (exitus da qualsiasi causa). Si tratta di una ipotesi di studio di grande rilevanza clinica perché consente di stabilire se la prevenzione intensiva delle principali complicanze modificabili dell'IRC induce un miglioramento della sopravvivenza renale. In caso di risposta positiva, il protocollo proposto nel braccio sperimentale potrebbe essere applicato agli ambulatori di Nefrologia e contribuire a migliorare la salute dei pazienti con IRC e ridurre gli ingressi in dialisi, oltre che abbattere gli ingenti costi dei pazienti uremici.

Per arruolare tali pazienti è utile partire dall'archivio del medico di medicina generale (MMG) mediante l'applicazione di formule, quali la formula abbreviata del MDRD, che stima il filtrato

glomerulare (GFR) in base alla creatininemia, all'età, al sesso ed all'etnia (1). E' stato sottolineato che a causa dell'elevata prevalenza dell'IRC, in particolare dello stadio 3 (5% circa), non si può affidare in esclusiva tali pazienti allo specialista nefrologo (SN) ma si suggerisce la partecipazione dei MMG nei pazienti non affetti da complicanze uremiche (1). In letteratura, infatti, sono ben documentate strategie prestabilite di trattamento tramite software dedicati e contatti telefonici con gli specialisti risultate efficaci nel migliorare il controllo di malattie croniche, quali ad esempio il diabete mellito (2,3). A tale riguardo, i MMG del servizio sanitario italiano hanno pubblicato, di recente, i risultati di un trial di intervento (4).

In questo studio di collaborazione tra MMG e specialisti nefrologi sono previsti in prima istanza il ricorso a specifici algoritmi di trattamento per il raggiungimento dei diversi targets prefissati; in caso di mancato raggiungimento di uno dei target raccomandati, il MMG contatta lo specialista di riferimento che integra le prescrizioni proposte e controlla i risultati ottenuti; infine, nel caso di complicanze manifestate dal paziente durante il trattamento, il MMG contatta lo specialista e dispone la visita specialistica del paziente.

### **Disegno e scopo.**

Trial clinico randomizzato di trattamento intensivo vs trattamento usuale dei principali fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, anemia, albuminuria e alterazione del metabolismo calcio-fosforo) sulla morte renale (ingresso in dialisi o exitus da qualsiasi causa) in pazienti con insufficienza renale cronica.

### **Criteri di inclusione**

Saranno arruolati pazienti di entrambi i sessi con età superiore a 18 anni e con GFR stimato con formula MDRD, compreso tra 45 e 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La scelta di limitare l'arruolamento agli Stadi 3b e 4 è dovuta a tre principali motivazioni. La prima è rappresentata dalla presenza, ben documentata in letteratura, di falsi positivi in particolare nel range 50-60 di GFR; la seconda dall'osservazione che nei pazienti di età >65 anni un valore di GFR tra 50 e 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> non si associa ad un aumentato rischio di mortalità (5) e la terza, infine, dalla necessità di ridurre l'ampiezza del campionamento di pazienti isolando coloro che avendo una IRC allo stadio 3b, hanno anche un maggiore rischio cardiovascolare e renale del "discusso" stadio 3a (range 60-45).

### **Criteri di esclusione**

Non saranno arruolati pazienti con scompenso cardiaco grave (NYHA classe IV), cirrosi epatica con ascite, grave insufficienza respiratoria, neoplasia con metastasi documentate.

## **Protocollo**

Si tratta di uno studio randomizzato controllato, rappresentato da un gruppo di pazienti, seguiti dai MMG, sottoposto a trattamento intensivo e programmato con lo SN di riferimento per il raggiungimento di targets specifici, ed un gruppo controllo di pazienti con le stesse caratteristiche, sottoposto a trattamento usuale, in cui il MMG è libero di decidere autonomamente il trattamento e di richiedere l'eventuale consulenza di uno SN senza alcuna programmazione di collaborazione.

In questo trial, sono randomizzati i MMG al gruppo intensivo o al gruppo usuale. Il gruppo intensivo prevede il raggiungimento di una serie di targets (di seguito specificati) mediante una strategia programmata di collaborazione tra MMG e SN. In particolare, nel gruppo intensivo è prevista l'adozione di specifiche decisioni nel trattamento mediante algoritmi di intensificazione del trattamento che tengano conto dei valori clinici o di laboratorio riscontrati e mediante controlli dei risultati ottenuti. Il trattamento intensivo deve essere considerato come intervento simultaneo su tutti i 5 fattori di rischio modificabili considerati (ipertensione arteriosa, dislipidemia, anemia, albuminuria e alterazione del metabolismo calcio-fosforo). Il gruppo usuale, invece, non prevede alcuna programmazione *a priori* di collaborazione tra MMG e SN per il trattamento di tali pazienti ma rinvia al MMG qualsiasi decisione e qualsiasi eventuale richiesta di consulenza di uno SN.

### **Interventi non farmacologici raccomandati nel gruppo intensivo**

- 1) Dieta iposodica per tutti i pazienti reclutati mediante elenco delle abitudini alimentari da seguire (6).
- 2) Dieta ipoproteica di 0.6 g/Kg per coloro che hanno uno scarso controllo metabolico.

### **Specifici targets raccomandati ed interventi farmacologici nel gruppo intensivo**

Si riportano in sintesi i targets da raggiungere, senza per il momento riportare gli algoritmi per ognuno dei targets stabiliti in cui saranno segnalati classi di farmaci e dosi piene da raggiungere nonché gli esami di controllo da effettuare.

- 1) Target pressorio: <130/80 mmHg con algoritmo di classi di farmaci anti-ipertensivi da somministrare e controlli da effettuare (7);
- 2) Target albuminuria: <300 mg per g di creatinina urinaria. E' previsto algoritmo specifico (8).
- 3) Target dislipidemia: colesterolo LDL <100 mg/dl e trigliceridi <150 mg/dl.
- 4) Target emoglobina per pazienti anemici: 11-13 g/dl con algoritmo per la somministrazione di eritropoietina e ferro.

- 5) Target metabolismo calcio-fosforo: calcemia corretta 8.4-9.5 mg/dl o della fosforemia 2.7-4.6 mg/dl o del PTH (stadio 3b: 35-70 pg/ml, e stadio 4: 70-110 pg/ml), l'algoritmo prevede una serie differenziata di interventi.

### **Esami da praticare nel gruppo intensivo**

La frequenza dei controlli nel gruppo intensivo sarà stabilita di norma sulla base del livello di funzione renale e del raggiungimento dei targets prima indicati ma comunque con un intervallo non superiore a 3 mesi. In base saranno raccolti per i pazienti inclusi nel gruppo intensivo i seguenti dati:

1. Visita specialistica da praticare almeno una volta, all'inizio dello studio, presso il Nefrologo di riferimento per definire la diagnosi di IRC
2. Esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita e fianchi)
3. Misurazione della pressione arteriosa
4. Rapporto albumina/creatinina (mg/g) su campione estemporaneo delle urine del mattino
5. Profilo lipidico: colesterolo totale, HDL, trigliceridi ed LDL
6. Emoglobina, sideremia, ferritina, transferrina.
7. Fosforemia, calcemia e PTH
8. Creatinina ed urea plasmatica, sodiemia e potassiemia
9. Glicemia ed emoglobina glicosilata
10. Uricemia
11. Protidemia ed albuminemia
12. Es.urine
13. Esame obiettivo: assenza o presenza di fovea agli arti inferiori, segni di stasi polmonare etc..
14. Questionario comprendente informazioni anagrafiche, abitudini e stili di vita, anamnesi patologica remota (infarto miocardio, interventi di rivascularizzazione, scompenso cardiaco, accidenti cerebrovascolari, angina pectoris, claudicatio intermittens, amputazioni etc.), terapie in atto (antiipertensivi, antidiabetici orali, insulina, aspirina, ipocolesterolemizzanti etc.), ricorso ai servizi sanitari con particolare riguardo ai ricoveri ospedalieri, familiarità per cardiopatia coronaria, accidenti cardiovascolari, diabete, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia.

Gli esami clinici e di laboratorio saranno caricati da parte di ogni centro partecipante su un sistema di raccolta dati elettronici (CRF).

## **Obiettivo primario**

Morte renale definita come exitus da qualsiasi causa o ingresso in dialisi.

## **Obiettivo secondario**

Ospedalizzazione da qualsiasi causa.

La raccolta degli eventi relativi agli obiettivi dello studio (con relativa data e causa di morte) sono raccolti dai MMG.

## **Numerosità del campione**

La valutazione è stata operata dagli esperti di Statistica Medica della nostra Università in base al software East 4. L'ampiezza del campione è stata calcolata tenendo conto della nostra coorte Table (7) che nel 2003 comprendeva 834 pazienti con FG nel range 45-15, che hanno presentato un tasso di incidenza per 100 per anno pari al 12% degli eventi indicati nell'obiettivo primario di questo studio. Considerando che il **numero minimo di eventi da raggiungere in accordo all'obiettivo primario (morte renale) è di 190**, che la durata di arruolamento è di 6 mesi e si vuole ottenere una differenza di eventi pari ad 1/3 in meno tra gruppo sperimentale ed usuale per una **durata di 24 mesi**, è sufficiente arruolare circa 1200 pazienti da suddividere in 600 per ognuno dei due gruppi intensivo ed usuale. La randomizzazione è effettuata per MMG (non per paziente).

Sulla base dei dati pubblicati di recente su AJKD dal nostro gruppo (9), abbiamo stimato che per ogni MMG con circa 1500 assistiti si potranno identificare in media circa 10 pazienti con FG tra 45-15. Sono sufficienti, pertanto, circa **120 MMG per arruolare 1200 pazienti**. Per i 600 pazienti del gruppo intensivo, si potrebbero eleggere un numero adeguato di nefrologie di riferimento con altrettanti specialisti nefrologi, ognuno dei quali dovrebbe collaborare con i MMG di riferimento, per intensificare il trattamento dei pazienti selezionati.

## **Arruolamento e randomizzazione dello studio**

Si procede ad identificare i MMG con sede prossima ad ognuno dei Centri di Nefrologia italiani selezionati, valutando le indicazioni dei vertici della SIMG (presidente della SIMG e dei responsabili delle sezioni regionali) sulla scelta dei MMG in termini di vicinanza rispetto al Centro di Nefrologia prescelto e di partecipazione ad attività analoghe di studio per malattie croniche.

Nella fase di arruolamento dello studio della durata di sei mesi, vengono scelti un numero pari a circa 120 MMG, con circa 1500 assistiti seguiti da almeno un anno, e dotati di archivio computerizzato. Essi inviano al centro di coordinamento il file che comprende il numero di soggetti da essi visitati nel corso dell'ultimo anno con l'elenco specifico dei soggetti in forma anonima con

la misura della creatininemia comprensivo anche dell'età, del sesso e della razza e delle malattie codificate.

Il centro di coordinamento applica i criteri di inclusione/esclusione. Si selezionano in tal modo un numero di pazienti pari a circa 1200 pazienti con FG tra 15-45. I MMG vengono quindi randomizzati ai due gruppi di studio (usuale ed intensivo). Dopo aver selezionato i pazienti eleggibili per ogni singolo MMG, la lista dei pazienti da arruolare sarà inviata solo ai MMG del gruppo intensivo.

Si procede a convocare, da parte dei MMG, i pazienti arruolabili per il consenso informato, ma anche esporre le motivazioni dell'iniziativa per la loro salute e sensibilizzarli alla prevenzione delle complicanze della malattia ed infine inviare i pazienti arruolati al Nefrologo di riferimento per avviare l'intervento dello specialista. I Nefrologi che partecipano allo studio saranno responsabili della collaborazione con i circa 60 MMG del solo gruppo intensivo per il trattamento programmato di circa 600 pazienti.

Il gruppo a trattamento usuale non riceverà la lista dei pazienti da arruolare al fine di evitare "bias" di selezione dovuto alla diagnosi dello specialista nefrologo; al MMG è lasciata la decisione di richiedere la eventuale consulenza dello specialista nefrologo con il quale non è programmato *a priori* alcun intervento.

### **Attività organizzativa e formativa.**

Si riassumono alcune delle principali procedure di carattere organizzativo e formativo previste per lo studio.

Dapprima, si procede ad identificare i centri di Nefrologia da selezionare, di norma alcuni per sezione macroregionale di cui si compone la SIN valutando, tramite riunioni e questionari:

- a) Indicazioni dei Presidenti delle sezioni regionali SIN sui Centri di Nefrologia arruolabili
- b) Verifica dell'idoneità dell'ambulatorio di Nefrologia in termini di risorse organizzativo-logistiche, strumentali e di risorse umane (medici ed infermieri dedicati)
- c) Scelta dei responsabili dei Centri di Nefrologia da arruolare in termini di capacità di arruolamento e mantenimento dei pazienti al follow-up sulla base della partecipazione a precedenti studi in pazienti IRC in predialisi

Poi, si procede a preparare i 60 MMG prescelti con riunioni dedicate a corsi di formazione, i cui scopi sono di:

- a) illustrare il progetto,
- b) migliorare la conoscenza della malattia renale cronica,

- c) trasmettere ai pazienti arruolati la consapevolezza dell'utilità della prevenzione delle complicanze della malattia renale
- d) condividere un percorso assistenziale di collaborazione tra MMG e Nefrologo di riferimento prescelto

**Dichiarazione di eventuale conflitto di interesse.**

Il ricercatore proponente (prof. Giuseppe Conte) ha ricevuto compensi relativi a partecipazione di convegni organizzati da aziende farmaceutiche negli ultimi tre anni. In qualità di relatore o moderatore, ha partecipato ad alcuni convegni sulla anemia di origine renale o sulla cura dei pazienti nefropatici organizzati dalle ditte Roche, Amgen e BMS.

**Elenco delle unità e ricercatori coinvolti.**

Il Centro statistico è rappresentato dal prof. Paolo Chiodini, Ricercatore di Statistica della II Università di Napoli.

Il Centro di coordinamento dello studio è rappresentato da: prof. Antonio Dal Canton, Presidente della SIN, prof. Giuseppe Conte, Ordinario di Nefrologia della II Università di Napoli, prof. Luca De Nicola, Associato di Nefrologia della II Università di Napoli e prof. Roberto Minutolo, Ricercatore della II Università di Napoli.

La Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) è coinvolta nello studio.

## Bibliografia

1. Jones C, Roderick P, Harris S et al: An evaluation of a shared primary and secondary care nephrology service for managing patients with moderate to advanced CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 47:103-114.
2. Ziemer DC, Dayle JP, Barnes CS et al: An intervention to overcome clinical inertia and improve diabetes mellitus control in a primary care setting. *Arch Int Med* 2006; 166:507-513.
3. Phillips LS, Ziemer DC, Doyle JP et al: An endocrinologist-supported intervention aimed at providers improves diabetes management in a primary care site. *Diabetes Care* 2003; 28:2352-2360.
4. Filippi A, Sabatini A, Badioli L et al: Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behaviour among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003;26: 1497-1500.
5. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846–853.
6. **Bellizzi V, BR Di Iorio, De Nicola L, et al: Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71:245-251.**
7. **De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al.: Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69:538-545.**
8. **Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al.: Anti-proteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and meta-regression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475-485.**
9. **Minutolo R, De Nicola L; Mazzaglia G, et al.: Detection and awareness of moderate to advanced chronic kidney disease in Italian primary care offices: a cross sectional study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:444-453.**