

# Il trattamento dell'osteodistrofia nei pazienti uremici in dialisi: risultati del primo Audit sardo

M.C. Mereu<sup>1</sup>, P.G. Bolasco<sup>2</sup>, A. Pinna<sup>2</sup>, L.G. Carzedda<sup>1</sup>, G.F. Branca<sup>1</sup>, L. Di Lauro<sup>1</sup>, G. Cogoni<sup>1</sup>, R. Solinas<sup>2</sup>, S. Mureddu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gruppo di Studio Regionale sull'Osteodistrofia, <sup>2</sup>Consiglio Direttivo e Registro Regionale 2001-2002 (Sezione Regionale Sardegna della Società Italiana di Nefrologia e Collegi Referenti dei Centri di Nefrologia e Dialisi della Sardegna lista a fine manoscritto)

## The management of osteodistrophy in uremic patients: The first Sardinian Audit

**Background.** Hyperphosphatemia in the uremic patient undergoing dialysis causes and makes the secondary hyperparathyroidism progress. Nowadays it has a very important role in predicting mortality. The aim of the study was to assess by "Audit" to analyse adequacy of the Sardinian dialytic patients with reference to the optimal objective of the national and international guidelines.

**Patients and methods.** The questionnaire of the audit was composed of 11 questions about the percentage distribution of: calcium in the dialysate, values of phosphoremia, Ca x P product, patients treated with vitamin D taking one or more phosphate binders, average dose, spKt/V x 1.2, serum aluminium, parathyroidectomy.

**Results.** We examined 1274 dialysis patients (93% on hemodialysis and 7% in CAPD) in 26 dialytic centers in our region (age 63.8 anni ± 32.4; dialytic age 5.15 ± 5.06. Phosphorus ranges (mg/dL) P < 5.5: 61.3 ± 23%; between 5.5 e 6.5: 28.2 ± 17.7%; and P > 6.5: 10.4 ± 7.7%; Ca x P (<60): 77.8% ± 16.6%; between 60-70: 16.8 ± 13.4%; > 70: 4.99 ± 4.7%. The more prescribed dialysate calcium was 1.5 mmol/L in HD (58.8%) HF (60.6%), HDF (51.6%) and CAPD (5.6%). PTH levels were: 31.1% (<120); 29.5% (120-250); 21.1% (250-450); 8% (450-600); 10.3% (>600). Patients on vitamin D: os daily 23.04 ± 28%; post-dialysis boluses: os 32.6 ± 28, i.v. 10.6 ± 9%; no therapy 32.7 ± 22.7%.

The percentage use of phosphorus binders: 48.5% calcium carbonate (2.9 g/d); 7.12% calcium acetate (1.34 g/d); 13.5% sevelamer (2.79 g/d); 10% total aluminium based (0.62 g/d). The aluminium is dosed in 11/26 dialysis units (32.3% of the population); 2.3% ± 0.9% of patients having Aluminium > 30 mcg/L.

The dialytic patients have a Kt/V x 1.2: 80.1 ± 19%. Parathyroidectomy incidences 1.8%.

**Conclusions.** The data show good control of the average phosphorous, there is a worrying percentage of patients whit PTH values compatible with hypodynamic bone condition, lower and therefore safer calcium levels in the dialysate, poor aluminium control and low incidence of parathyroidectomy.

In our experience the audit is a good way to verify and to correct the therapeutic choice in uremic osteodistrophy. (G Ital Nefrol 2004; 21: 362-70)

**KEY WORDS:** Hyperphosphatemia, Hyperparathyroidism, Osteodystrophy, Audit

**PAROLE CHIAVE:** Iperfosfatemia, Iperparatiroidismo, Osteodistrofia, Audit

## Introduzione

Il controllo dell'iperfosfatemia è ancora oggi uno degli aspetti più critici fra i disordini del metabolismo minerale nel paziente uremico in dialisi: infatti oltre ad

essere uno dei meccanismi favorenti la comparsa e la progressione dell'iperparatiroidismo secondario riveste un ruolo ben più importante poiché è stato dimostrato che i pazienti in dialisi con iperfosfatemia hanno un rischio relativo di mortalità maggiore rispetto alla popo-

lazione normofosforemica (1); inoltre l'iperfosfatemia severa ( $P > 6.5$  mg/mL) ed il conseguente aumento del prodotto  $Ca \times P$  si associano ad aumentato rischio di malattia coronarica e morte improvvisa (2). L'iperfosfatemia ha un ruolo determinante (3) nell'espore i pazienti uremici, rispetto ai soggetti normali, al rischio di formazione di calcificazioni valvolari cardiache (4) che si presentano molto precocemente nei giovani pazienti in dialisi (5). Per questo motivo l'attenzione dei nefrologi negli ultimi anni è volta a prevenire questo problema; la Società Americana ed Europea di Nefrologia hanno formulato delle Linee Guida terapeutiche (6) finalizzate a rendere attuabili, nella pratica decisionale, obiettivi più severi come:  $P > 3.5 < 5.5$ ;  $Ca \times P > 30 < 55$ ; unitamente ad un paratormone 2-3 volte la norma (7). La Società Italiana di Nefrologia ha prodotto delle Linee Guida, che indicano come raggiungere i risultati migliori possibili per i nostri pazienti (8). Tuttavia produrre delle Linee Guida non avrebbe nessun significato senza un costante controllo della loro utilizzazione al fine di identificarne la diffusione e l'applicazione. Un utile strumento di analisi di questi fenomeni è rappresentato dall'utilizzo degli "Audit" come mezzo di verifica e revisione.

Abbiamo quindi attivato un Audit delle Linee Guida sull'osteodistrofia in Sardegna per l'analisi di pochi ma fondamentali parametri del metabolismo minerale.

Lo scopo del nostro lavoro era quello di ottenere un ampio dato basale sull'entità dell'iperfosfatemia nella popolazione dialitica della nostra regione e venire a conoscenza dei provvedimenti terapeutici adottati con l'intento finale di evidenziare le discrepanze maggiori come possibili cause di allontanamento dagli obiettivi ottimali indicati dalle Linee Guida nazionali e internazionali.

## Metodi

L'Audit, costituito da un questionario composto da 11 domande, è stato distribuito in tutti i Centri dialisi regionali su supporto cartaceo (Fig. 1). I Centri di Nefrologia dovevano censire la situazione presente al 31/12/2001. L'indagine era rivolta allo sviluppo dei seguenti punti:

1. Distribuzione percentuale della popolazione in dialisi per trattamento: dialisi ospedaliera, emodialisi domiciliare, dialisi peritoneale, dialisi assistenza limitata
2. Distribuzione percentuale delle concentrazioni di calcio nelle soluzioni di dialisi per metodologia: HD, HDF/AFB/PFD, HF, DP
3. Distribuzione percentuale dei pazienti con valore medio di fosfatemia (mg/dL) nell'ultimo anno ( $P < 5.5$ ;  $P: 5.5-6.5$ ;  $P > 6.5$ )

*SOCIETA' ITALIANA DI NEFROLOGIA: SEZIONE SARDA*

**GRUPPO DI LAVORO: OSTEODISTROFIA RENALE E MALATTIE METABOLICHE CORRELATE**

1. Dati relativi al Centro Dialisi.....

Indicare il n° di pazienti in carico per l'anno 2001:

- Dialisi Ospedaliera.....
- Dialisi Domiciliare.....
- Dialisi Peritoneale.....
- Dialisi assistenza limitata ( Cal).....

2. Quale percentuale di pazienti ha le seguenti concentrazioni di Calcio nelle soluzioni di dialisi:

	HD	HF	HDF	AFB	CAPD
Ca...1,25.....mmol/l	.....	.....	.....	.....	.....
Ca...1,5.....mmol/l	.....	.....	.....	.....	.....
Ca...1,75.....mmol/l	.....	.....	.....	.....	.....
Ca...2.....mmol/l	.....	.....	.....	.....	.....

3. Quale percentuale di pazienti ha avuto un valore di fosforemia (come valore medio nell'ultimo anno):

$P > 5.5$  mg/ml.....  $P > 6.5$  mg/ml.....

4. Quale percentuale di pazienti con iperfosfatemia hanno avuto nel 2001 ricoveri per: cause cardiovascolari..... amputazioni (indicare sede).....

5. Quale percentuale di pazienti ha avuto un valore di  $Ca \times P$  (come valore medio nell'ultimo anno):

$Ca \times P > 60$  mg/dL.....  $Ca \times P > 70$  mg/dL.....

6. Quale percentuale di pazienti ha avuto un valore di PTHi (valore medio nel 2001):

PTHi:  $< 120$ ..... PTHi:  $120 \geq 250$ ..... PTHi:  $250 \geq 450$ ..... PTHi:  $450 \geq 600$ ..... PTHi:  $> 600$ .....

7. Quale percentuale di pazienti ha avuto un valore di  $Al > 30 \mu g/l$ ..... e quale  $> 60 \mu g/l$ ..... nel 2001.

8. Quale percentuale di pazienti ha utilizzato terapia con vit. D nel 2001:

calcitriolo per os die..... calcitriolo boli os fine dialisi..... calcitriolo boli ev fine dialisi..... calcidiolo..... nessuna terapia.....

9. Quale percentuale di pazienti ha utilizzato un solo chelante (nel 2001):

Alluminio.....dose media /d..... calcio carbonato.....dose media /d..... calcio acetato.....dose media/d..... mg-carbonato.....dose media die..... sevelamer.....dose media die.....

10. Quale percentuale di pazienti ha utilizzato più di un chelante in associazione nel 2001 :

Ca+Alluminio..... Mg+ alluminio..... Ca+ Sevelamer.....

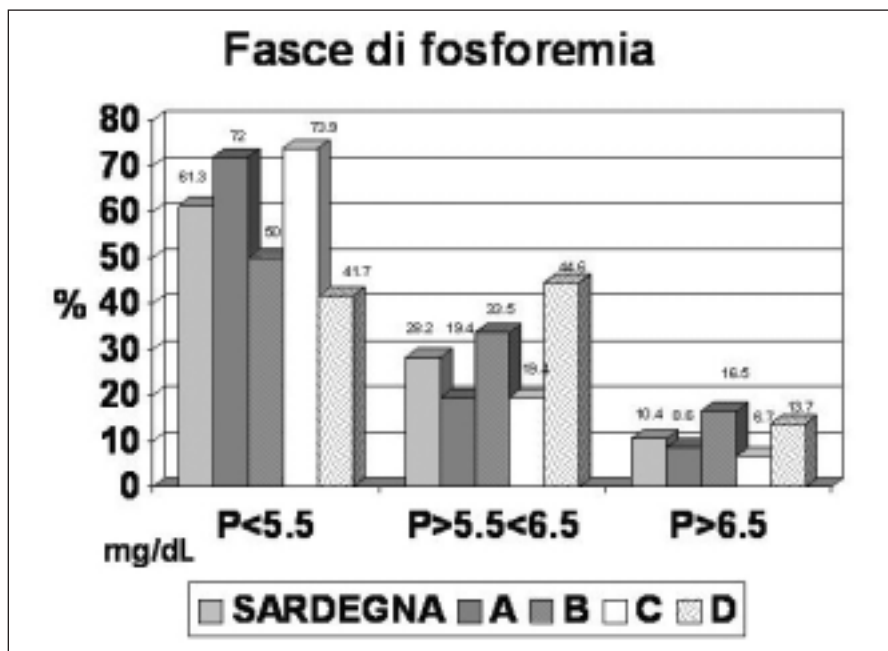
11. Quanti pazienti in emodialisi ha avuto nel 2001 un valore di  $kt/v \geq 1.2$ .....

12. Quanti pazienti sono stati paratiroidectomizzati nel 2001:.....

Fig. 1 - Scheda Audit.

4. Distribuzione percentuale dei pazienti con valore medio di prodotto  $Ca \times P$  nell'ultimo anno ( $< 60$ ;  $60-70$ ;  $> 70$ )
5. Distribuzione percentuale dei pazienti con valore medio di PTH intatto ( $\leq$  mg/mL) nell'ultimo anno ( $< 120$ ;  $120-250$ ;  $250-450$ ;  $450-600$ ;  $> 600$ )
6. Distribuzione percentuale dei pazienti con valore di alluminemia ( $\mu g/mL$ ) nell'ultimo anno ( $< 30$ ;  $30-60$ ;  $> 60$ )
7. Distribuzione percentuale dei pazienti in terapia con vitamina D nell'ultimo anno (calcitriolo *os* giornaliero; calcitriolo boli *per os* a fine dialisi; calcitriolo boli *ev* fine dialisi; calcidiolo; nessuna terapia)
8. Distribuzione percentuale dei pazienti che hanno utilizzato un solo chelante nell'ultimo anno e dose media in g/die (sali di alluminio, calcio carbonato, calcio acetato, magnesio carbonato, sevelamer)
9. Distribuzione percentuale dei pazienti con più di un chelante in terapia nell'ultimo anno
10. Distribuzione percentuale di pazienti che hanno ottenuto nell'ultimo anno un  $spKt/V > 1.2$ .

Fig. 2 - Distribuzione delle fasce di fosfatemia in Sardegna e province.



11. Numero di pazienti paratiroidectomizzati nell'ultimo anno.

Le determinazioni del PTH intatto sono state effettuate con le seguenti metodologie: IRMA (Scantibodies N-Tact PTH,  $\leq$ g/mL V.N. 10-65) in 14 Centri 57.3% (730 pazienti), Chemiluminescenza (ICMA Advantage Immulite PTHi V.N. 12-72  $\leq$ g/mL) in 8 Centri 29.6% (368 pazienti), Immunoenzimatico (Elisa, VN 10-65  $\leq$ g/mL) in 4 Centri 13.1% (176 pazienti). In considerazione delle differenti metodiche di determinazione del PTH si è provveduto a normalizzare i ranges prendendo come riferimento i valori compresi tra 10 - 65  $\leq$ g/mL.

Il calcolo della ripartizione statistica è stata fatta con la *t* di Student utilizzando come statisticamente significativa una *p* < 0.05.

## Risultati

L'Audit ha censito l'intera popolazione in dialisi in Sardegna nel 2001 per un totale di 1274 pazienti (età media anagrafica: 63.8 anni  $\pm$  32.4; età dialitica media 5.15 anni  $\pm$  5.06) con la partecipazione di tutti i 26 Centri dialisi sardi. I dati anagrafici e di dialisi sono stati integrati attingendo dal Registro Sardo di Nefrologia Dialisi e Trapianto (9).

**Modalità di trattamento:** 93% in emodialisi (di cui 0.9% in emodialisi domiciliare e 16% in emodialisi extra-ospedaliera) e 7% in peritoneale.

**Ripartizione dei livelli di fosfatemia in Sardegna e province (Fig. 2):**

Fascia < 5.5 mg/dL: 61.35  $\pm$  23%

Fascia tra 5.5 e 6.5 mg/dL: 28.25  $\pm$  17.7%

Fascia > 6.5 mg/dL: 10.4  $\pm$  7.7.

La fascia < 5.5 mg/dL si è dimostrata statisticamente più rappresentativa rispetto alla fascia 5.5-6.5 (*p* < 0.01) e a quella > 6.5 (*p* < 0.001).

Nella Figura 2 sono confrontate le fasce per provincia rispetto alla media regionale.

**Distribuzione delle fasce di fosfatemia per provincia:**

Fascia < 5.5 mg/dL: provincia A: 72%  $\pm$  14.4; provincia B: 50%  $\pm$  28.3; provincia C: 73.9  $\pm$  18.7; provincia D: 41.7  $\pm$  22.8. Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale. Non vi sono differenze significative tra le province A e C e tra B e D. Le province A e C si discostano significativamente dalle province B e D.

P tra 5.5 e 6.5 mg/dL: provincia A: 19.4%  $\pm$  7.1; provincia B: 33.5%  $\pm$  14.8%; provincia C: 19.4%  $\pm$  14.5; provincia D: 44.6  $\pm$  20.0%. Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale eccetto la provincia B. Non vi sono differenze significative tra le province A e C e tra B e D. Le province A e C si discostano significativamente dalle province B e D.

P > 6.5 mg/dL: provincia A 8.5%  $\pm$  8.0%; provincia B: 16.5%  $\pm$  13.4%; provincia C: 6.7%  $\pm$  4.7%; provincia D: 13.7%  $\pm$  5.0%. Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale eccetto la provincia D. Vi sono differenze significative tra tutte le province eccetto che tra la provincia B e la D.

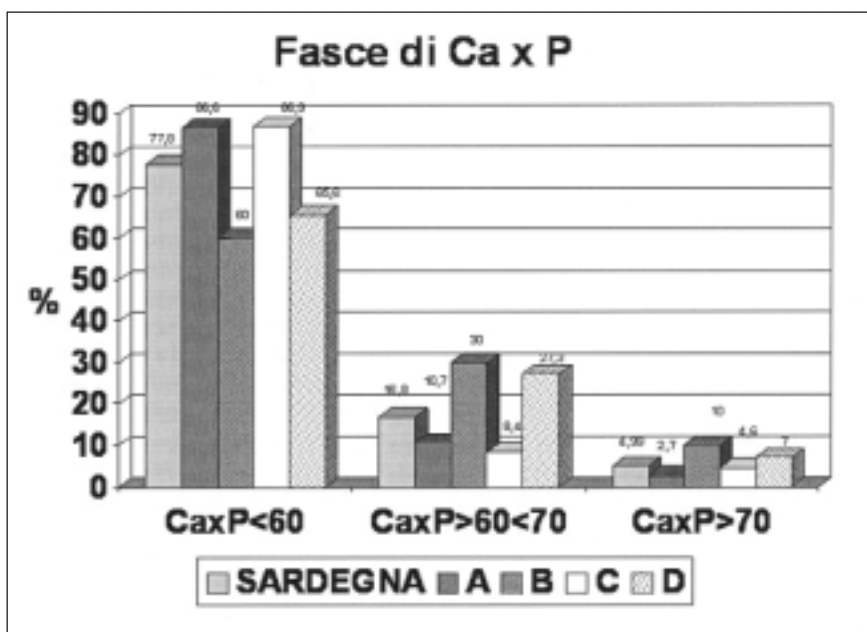


Fig. 3 - Ripartizione delle fasce del prodotto Ca x P in Sardegna e province.

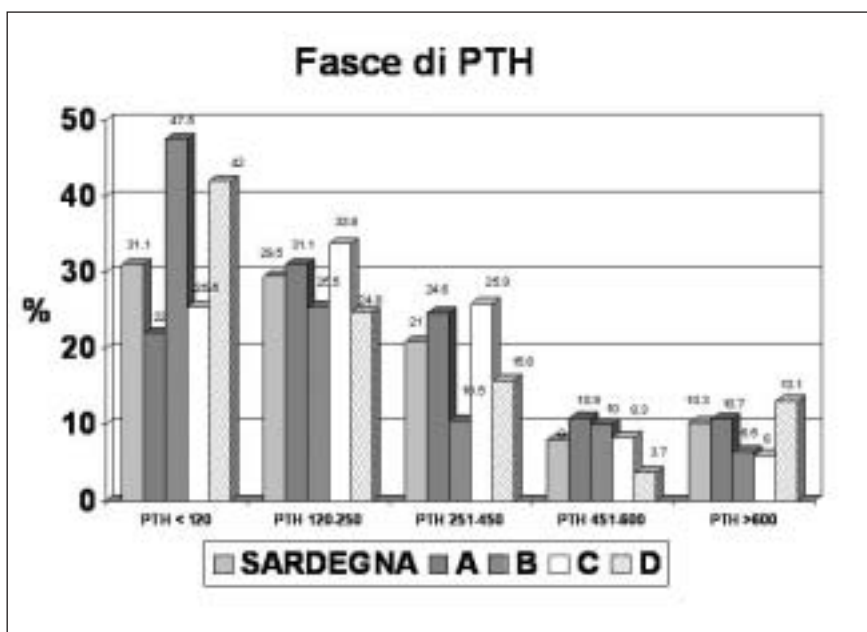


Fig. 4 - Fasce dei livelli di PTH in Sardegna e province.

**Ripartizione del prodotto Ca x P in Sardegna e province (Fig. 3):**

Fascia Ca x P < 60: 77.8% ± 16.6%  
 Fascia Ca x P tra 60-70: 16.8% ± 13.4%  
 Fascia Ca x P > 70: 4.99 ± 4.7%.

**Distribuzione per provincia:**

Fascia Ca x P < 60: provincia A: 86.6% ± 11.8%;  
 provincia B: 60% ± 24%; provincia C: 86.9% ± 8.9%;  
 provincia D: 65.6% ± 15.7%. Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale. Non vi sono differenze significative tra le province A e C e tra B e D. Le province A e C si discostano significativamente dalle province B e D.

stano significativamente dalle province B e D.

Fascia Ca x P 60-70: provincia A 10.6% ± 9%;  
 provincia B: 30% ± 24.1%; provincia C: 8.4% ± 5.7%;  
 provincia D: 27.3% ± 14.1%. Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale. Non vi sono differenze significative tra le province A e C e tra B e D. Le province A e C si discostano significativamente dalle province B e D.

Fascia Ca x P > 70: provincia A: 2.7% ± 3.5%;  
 provincia B: 10% ± 9.9%; provincia C: 4.6% ± 3.6%;  
 provincia D: 7% ± 4.4%. Le province B e D si discostano significativamente dalla media regionale.

**TABELLA I - RIPARTIZIONE DELLE CONCENTRAZIONI DI CALCIO NELLE SOLUZIONI PER DIALISI NELLE VARIE METODICHE E PER L'EMOFILTRAZIONE NELLE SOLUZIONI DI INFUSIONE**

Fasce di ripartizione	Emodialisi standard	Emofiltrazione	Emodiafiltrazione	CAPD/ADP
N. pazienti	822	33	335	84
Cad 1.25 mmol/L (%)	12.8	12.2	4.7	47.7
Cad 1.5 mmol/L (%)	58.8	60.6	51.6	5.6
Cad 1.75 mmol/L (%)	26.4	27.2	38.5	46.5
Cad 2 mmol/L (%)	2	0	5.3	1.1

Nella Tabella I sono illustrate le varie concentrazioni di calcio nel dialisato. È da tenere presente che sotto la voce emodiafiltrazione sono comprese metodiche on-line in pre- o post-diluizione, AFB, HDF convenzionale in post-diluizione.

**Livelli di PTH intatto (pg/mL) in Sardegna (Fig. 4) e provincia:**

*Fascia PTH < 120:* Sardegna: 31.1% ± 17% dei pazienti; provincia A: 22% ± 13.2%; provincia B: 47.5% ± 6.3%; provincia C: 25.5 ± 16%; provincia D: 42% ± 19%. Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale. Non vi sono differenze significative tra le province A e C e tra B e D. Le province A e C si discostano significativamente dalle province B e D.

*Fascia PTH tra 120 e 250:* Sardegna: 29.5% ± 12%; provincia A: 31.1% ± 12.8%; provincia B: 25.5% ± 16.2%; provincia C: 33.8% ± 5.5%; provincia D: 24.8% ± 15.6%. Tutte le province non si discostano significativamente tra loro e dalla media regionale.

*Fascia PTH tra 251 e 450:* Sardegna 21% ± 9%; provincia A: 24.6% ± 6.4%; provincia B: 10.5% ± 7.8%; provincia C: 25.9% ± 10%; provincia D: 15.7% ± 8.2%. Si discostano significativamente dalla media regionale solo le regioni B e D. Non vi sono differenze significative tra le province A e C e tra B e D. Le province A e C si discostano significativamente dalle province B e D.

*Fascia PTH tra 451 e 600:* Sardegna 8% ± 6%; provincia A: 10.9% ± 6.7%; provincia B: 10% ± 2.8%; provincia C: 8.3% ± 7.7%; provincia D: 3.7% ± 4.4%. Si discostano significativamente dalla media regionale solo le regioni A e D. La regione D si discosta significativamente dalle altre tre.

*Fascia PTH > 600:* Sardegna: 10.3% ± 8%; provincia A: 10.7% ± 7.9%; provincia B: 6.5% ± 0.7%; provincia C: 6% ± 5%; provincia D: 13.1% ± 12.5%. Non vi sono differenze significative tra le province e la media regionale. Solo la provincia D si discosta significativamente dalla provincia C.

Terapia con metaboliti della vitamina D in Sardegna (Fig. 5) e province:

*Fascia calcitriolo per os/die:* Sardegna: 23.04% ± 28%; provincia A: 26.3% ± 29.9%; provincia B: 40% ± 14%; provincia C: 8.6% ± 9.5%; provincia D: 35.8% ± 23.3%.

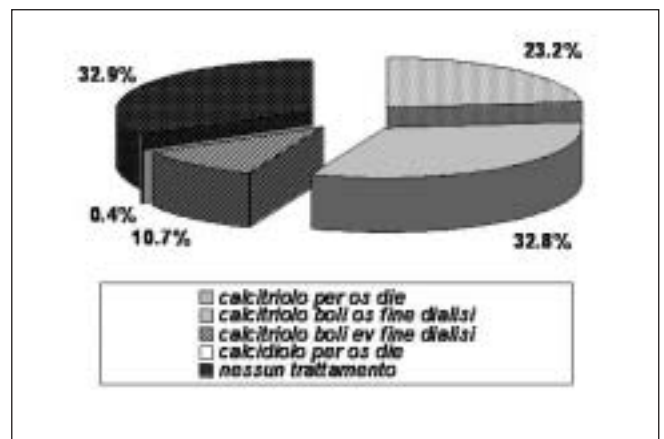


Fig. 5 - Terapia con vitamina D.

Si discostano sensibilmente dalla media regionale le province B e C.

*Fascia calcitriolo boli per os/fine dialisi:* Sardegna: 32.6% ± 28.7%; provincia A: 24.8% ± 21.3%; provincia B: 6.5% ± 0.7%; provincia C: 48% ± 28%; provincia D: 41.8% ± 34.2%; Tutte le province si discostano significativamente rispetto alla fascia media regionale.

*Fascia calcitriolo boli per ev/fine dialisi:* Sardegna 10.6% ± 9%; provincia A: 14.2% ± 9%; provincia B: 23.5% ± 14.8%; provincia C: 6.38% ± 4.7%; provincia D: 5.14% ± 5.6%. Solo la provincia A non si discosta significativamente dalla media regionale.

*Fascia calcidiolo os /die:* 0.4% ± 2.2%.

*Fascia nessuna terapia:* 32.7% ± 22.7%.

**L'utilizzo dei chelanti viene illustrato nella Tabella II.**

In una più ristretta fascia di pazienti viene utilizzato più di un chelante in associazione, nella seguente modalità: calcio carbonato + idrossido di alluminio: 4.9 ± 8% dei pazienti; calcio carbonato + sevelamer: 15.9 ± 2% dei pazienti.

**Dosaggio Alluminio:**

Un controllo certificato dell'alluminio viene effettuato in 11 su 26 Centri dialisi (412 pazienti /1274). I pazienti che hanno effettuato il dosaggio avevano: Al > 30 µg/mL: 2.3 ± 0.9%; Al > 60 µg/mL: 0.63 ± 0.2%.

TABELLA II - L'UTILIZZO DEI CHELANTI: DISTRIBUZIONE PER TIPOLOGIA

Province	Idrossido di alluminio		Carbonato di calcio		Acetato di calcio		Sevelamer	
	%	Dose media g/die	%	Dose media g/die	%	Dose media g/die	%	Dose media g/die
A	0.84 (*)	0.50	46.76	3.46	5.55	2.09	14.83	3.05
B	5.00	0.80	39.50 (*)	3.50	0.00 (*)	0.00	16.00	3.30
C	3.76	0.84	68.52 (*)	2.80	3.70 (*)	0.60	18.38	4.14
D	13.87 (*)	0.60	40.68	2.04	13.20	1.10	8.18 (*)	1.45
Sardegna	5.73	0.62	48.52	2.90	7.12	1.34	13.56	2.79

(\*) scostamenti significativi dalla media regionale ( $p < 0.05$ )

### Kt/V single pool:

in emodialisi Kt/V > 1.2:  $80.1 \pm 19\%$ .

Paratiroidectomie effettuate nel 2001: 1.8% di tutta la popolazione.

## Discussione

Il nostro Audit regionale, secondo in Italia dopo quello Piemontese (10), ha visto l'adesione di tutti i Centri dialisi della Sardegna con 1274 pazienti in dialisi censiti al 31/12/2001.

La popolazione sarda dimostra un discreto controllo della fosfatemia (<5.5 mg/dL nel 61.3% dei pazienti) e del prodotto Ca x P (< 60 nel 77.8% dei pazienti) mentre l'iperfosfatemia severa ( $P > 6.5$  mg/dL) incide nel 10.4% dei casi con valori sensibilmente inferiori a quelli riportati in Spagna da Diaz Corte ( $P > 6.5$ : 25%) (11).

I nostri dati si allineano alle Linee Guida K/DOQI americane di recente formulazione (6) e alle Linee Guida italiane (8) le quali indicano il raggiungimento dei target di fosfatemia e di prodotto calcio x fosforo rispettivamente a  $> 3.5 < 5.5$  mg/dL e  $> 30 < 55$ .

Nell'ambito locale emergono dei livelli di fosfatemia  $> 5.5$  e  $> 6$  mg/dL e di prodotto Ca x P significativamente più elevati in alcune province rispetto alla media regionale (Fig. 2); ciononostante il controllo della fosfatemia risulta essere soddisfacente rispetto ad altre casistiche nazionali, come rilevato in un recente studio prospettico condotto da Gallieni et al in cui il 51% della popolazione esaminata presentava una fosfatemia  $> 5.5$  mg/dL e il 36% aveva un fosforo  $> 6$  mg/dL (12).

Le disomogeneità riscontrate nella nostra Regione non possono essere dovute alle diverse abitudini alimentari tradizionalmente iperfosforiche tipiche della cultura ed economia agro-pastorale di alcune nostre zone rurali. È più probabile, invece, che il peggior controllo della fosforemia sia legato da un lato a un inadeguato utilizzo e/o dosaggio dei chelanti, anche se

comunque in queste province (Fig. 2 e 3) non sempre questo è vero (Tab. II), e dall'altro all'utilizzo della vitamina D *os/die* significativamente maggiore nelle stesse rispetto alla media sarda ( $p < 0.001$ ). La terapia con la vitamina D, pur indispensabile per l'inibizione della sintesi del paratormone, può infatti favorire un aumento dell'assorbimento non solo del calcio intestinale ma anche di quello dei fosfati alimentari (7). A questo proposito le K/DOQI indicano più efficace la terapia pulsata endovenosa con vitamina D rispetto alla somministrazione orale quotidiana (6).

L'iperfosfatemia invece non sembra essere correlata a una dose di dialisi inadeguata in nessuna delle province.

Un lavoro di Hsu (13) ha dimostrato come i pazienti in emodialisi, a fine seduta, hanno un bilancio calcico positivo soprattutto per gli alti livelli di calcio nel dialisato (2.5-3 mEq/L) a cui si associa una quota di calcio alimentare, ma soprattutto la quantità di chelanti calcici assunta nell'arco della vita sembra essere la maggior responsabile degli episodi di ipercalcemia con costante bilancio positivo del  $Ca^{++}$  e progressiva e continua deposizione nei tessuti molli e calcificazioni cardiovascolari (14). In termini operativi ciò ha comportato negli ultimi anni una rivoluzione nelle raccomandazioni: la calcemia predialitica è stata vistosamente abbassata (8.4-9.5 mg/dL) ed è in contrasto con le Linee Guida italiane (9.2-10.4 mg/mL); inoltre le K/DOQI americane (6) suggeriscono in emodialisi standard una concentrazione di calcio nel dialisato di 1.25 mmol/L contro i 1.5 mmol/L delle nostre Linee Guida italiane (8). Nella Tabella I sono riportati i dati relativi al calcio nel dialisato utilizzati nella nostra regione: dall'Audit emerge una aderenza alle raccomandazioni con tendenza verso la riduzione del calcio nel bagno a concentrazioni di 1.5 mmol/L sia in emodialisi standard che nelle metodiche miste convettivo-diffusive con scomparsa quasi totale delle concentrazioni di calcio di 2 mmol/L in tutte le metodiche.

A nostro parere la ricerca del cosiddetto bagno "calci-

co ideale" deve comunque essere attentamente personalizzata tenendo conto di: tipo di metodologia dialitica, specie nella tipologia HDF con infusioni prive di calcio, livelli di calcemia e del prodotto Ca x P, tipo di chelante e terapia con vitamina D. Tutto ciò è finalizzato ad evitare il peggioramento dell'iperparatiroidismo secondario, il rischio di instabilità cardiovascolare durante la sessione dialitica (15) e l'insorgenza di osteopatia adinamica.

Anche la scelta dell'uso di chelanti privi di calcio e alluminio, come il sevelamer, recentemente segnalata in letteratura (16) e consigliata dalle K/DOQI, è finalizzata alla prevenzione delle calcificazioni vascolari (17). Nella nostra regione (Tab. II), è prevalente l'impiego del chelante calcico (48.52% dei pazienti) in maniera significativa rispetto ai chelanti non calcici ( $p < 0.001$ ) da solo o in associazione (20.8%) con percentuali di assunzione medie di 2.9 g/die.

Il 13.5% dei nostri pazienti era in trattamento con sevelamer come unico chelante (il 15.9% in associazione) e con dosaggi non adeguati per ottenere un'efficace rimozione dei fosfati (2.79 g/die). La minor assunzione di sevelamer, introdotto nella nostra regione nell'anno di indagine in formulazione di capsule da 400 mg, potrebbe essere spiegata anche da una ridotta compliance del paziente costretto ad assumere un elevato numero di capsule durante i pasti e da una maggiore incidenza di effetti collaterali.

Relativamente ai chelanti a base di alluminio oltre il 10% dei pazienti lo utilizza da solo (5.73%) o in associazione (4.9%) ed essendo ormai ben chiara la sua tossicità (18), è possibile un suo utilizzo solo per brevi periodi di tempo e a basse dosi (6, 8).

Ciononostante nella nostra regione 15 su 26 Centri effettuano un dosaggio dell'alluminemia, per cui la sua determinazione è stata effettuata solo in 412 pazienti (32.3% dei pazienti in dialisi). Ovviamente questo si discosta dalle Linee Guida internazionali e italiane che prevedono una determinazione serica almeno annuale (6, 8). Sicuramente la carenza di laboratori certificati limitrofi ai diversi Centri periferici limita nella nostra regione il ricorso a un più attento e costante dosaggio.

Vi è unanime consenso che livelli di PTH nel paziente in dialisi debbano essere compresi tra 150-300 pg/mL (6, 8); tale rilievo è in accordo con gli studi biotici che hanno indicato una normale istologia ossea quando il PTH è circa 3-4 volte il limite superiore la norma (19) onde evitare risvolti clinici negativi (20). Il 29.5% dei nostri pazienti in dialisi presenta buon controllo dell'ormone ( $PTH > 120$  o  $< 250$ ) ma, nonostante la percentuale (32.9%) di pazienti non trattati (Fig. 5), vi è una tendenza verso il basso turnover ( $PTH < 120$  nel 31%); questo risulta significativamente più evidente in alcune province rispetto alla media regionale (Fig. 4) laddove l'eccessiva soppressione paratiroidea da parte della

vitamina D potrebbe essere responsabile (vedi risultati). Anche Gallieni (12) conferma la tendenza al crescente aumento dell'osteopatia a basso turnover nella popolazione in dialisi ( $PTH < 100$  nel 43% dei pazienti) (21).

L'Audit rileva inoltre che non tutti i Centri sardi utilizzano la stessa metodica di dosaggio del PTH e non tutti eseguono regolarmente la verifica periodica dei suoi livelli serici; raramente sono rispettati i ritmi circadiani del PTHi e le modalità di esecuzione del prelievo tenendo in considerazione le variabilità pre-analitiche onde evitare falsi livelli serici della molecola (22).

Gallieni (12) nella popolazione siculo-campana riporta una prevalenza di pazienti con  $PTH > 400$  pg/mL nel 25.4%. Nella nostra regione l'iperparatiroidismo severo (Fig. 4) sembra abbastanza contenuto: sommando la media regionale dei pazienti con  $PTH > 451$  risulta un totale del 18.3%; questo probabilmente spiega il minor ricorso al calcitriolo in boli per ev (10.6%) rispetto a quelli *per os* (32.6%:  $p < 0.001$ ).

Infine è possibile che la bassa incidenza di paratiroidectomie (1.8% nell'anno esaminato) sia dovuta alla minore presenza di iperparatiroidismo severo. Anche i dati recenti della letteratura mostrano una riduzione della chirurgia delle paratiroidi negli ultimi anni (23).

In conclusione possiamo dire che dall'Audit regionale emergono i seguenti dati: discreto controllo dei livelli di fosfatemia vicini a quanto consigliato dalle Linee Guida, buon controllo dei livelli di PTH pur in presenza di una fascia preoccupante di pazienti con rischio di osteopatia adinamica, prevalenza dei chelanti a base di calcio e della terapia orale con vitamina D, tendenza alla riduzione del calcio nel bagno di dialisi, scarsa attenzione nel controllo dei livelli di alluminio.

L'Audit si delinea essere un valido strumento di verifica delle Linee Guida che consente di evidenziare le discrepanze esistenti e i punti critici su cui lavorare per poter ridurre al minimo il divario tra realtà e raccomandazione, al di là di un semplice rilievo epidemiologico in quanto fornisce sempre, se questo si rendesse opportuno, la potenziale disponibilità al cambiamento. L'Audit inteso come mezzo di implementazione delle Linee Guida dovrebbe essere usato routinariamente dal nefrologo per far sì che i livelli minimi di assistenza (intesi come raccomandazione del tipo A e B) diventino denominatore comune di tutti i Centri dialisi italiani finalizzati a migliorare non solo la qualità del nostro lavoro ma soprattutto la qualità di vita dei nostri pazienti.

## Riassunto

**Premesse.** L'iperfosfatemia nei pazienti uremici in dialisi causa e favorisce la progressione dell'iperparatiroidismo secondario ed è un importante fattore predittivo di rischio mortalità. Lo scopo del nostro lavoro è

stato quello di utilizzare l'Audit come strumento di verifica e revisione delle eventuali discrepanze nell'applicazione dei provvedimenti terapeutici indicati dalle Linee Guida nazionali e internazionali.

**Metodi.** L'audit composto da un questionario di 11 domande circa la percentuale di: calcio nel dialisato, livelli di fosforemia, prodotto Ca x P, trattamento con vitamina D, chelanti dei fosfati e loro dose media giornaliera, livelli di alluminemia, spKt/V, incidenza di paratiroidectomia.

**Risultati.** Abbiamo esaminato 1274 pazienti (93% in HD e 7% in CAPD) in 26 Centri dialisi della nostra regione, età media 63.8 anni  $\pm$  32.4; età dialitica 5.15  $\pm$  5.06. Fosforemia (mg/dL)  $P < 5.5$ : 61.3  $\pm$  23%; tra 5.5 e 6.5: 28.2  $\pm$  17.7%; e  $P > 6.5$ : 10.4  $\pm$  7.7%; Ca x P ( $< 60$ ): 77.8%  $\pm$  16.6%; tra 60-70: 16.8  $\pm$  13.4%;  $> 70$ : 4.99  $\pm$  4.7%. Il calcio nel dialisato prevalente era di 1.5 mmol/L in HD (58.8%), HF (60.6%), HDF (51.6%) e CAPD (5,6%). I livelli di PTH erano: 31.1% ( $< 120$ ); 29.5% (120-250); 21.1% (250-450); 8% (450-600); 10.3% ( $> 600$ ). Pazienti in trattamento con vitamina D: *os die* 23.04  $\pm$  28%; *boli post-dialisi*: *os* 32.6  $\pm$  28%, *ev* 10.6  $\pm$  9%; nessuna terapia: 32.7  $\pm$  22.7%.

Uso di chelanti: 48.5% calcio carbonato (2.9 g/die); 7.12% calcio acetato (1.34 g/die); 13.5% sevelamer (2.79 g/die); sali d'alluminio 10% (0.62 g/die).

L'alluminemia è stata dosata in 11/26 Centri dialisi (32.3% dei pazienti); il 2.3%  $\pm$  0.9% dei pazienti aveva un alluminemia  $> 30$   $\mu$ g/mL. Un Kt/V $\times$ 1.2 si aveva nell'80.1  $\pm$  19%. Incidenza annuale della paratiroidectomia: 1.8%.

**Conclusioni.** I nostri dati mostrano un buon controllo della fosforemia, alta prevalenza dei livelli di PTH  $< 120$ , riduzione a 1.5 mmol/L dei livelli di calcio nel dialisato, insufficiente controllo dell'alluminio serico,

scarsa incidenza di paratiroidectomia. Nella nostra esperienza l'Audit si è dimostrato un ottimo strumento di verifica della qualità del lavoro.

## Ringraziamenti

Si ringrazia per la preziosa collaborazione la Dr.ssa Caterina Canavese.

Hanno collaborato i seguenti Referenti e Responsabili dei Centri Dialisi della Sardegna:

PINNA M., CAPPAL A. (Sassari – Ospedale SS. Annunziata); SOLINAS R., SORBA G.B. (Sassari – S. Camillo), CASU M.D. (Alghero); MURA L., GANADU M. (Ozieri), FUNDONI G.F. (Olbia – Ospedale S. Giovanni di Dio); FANCELLO S. (Olbia – Dialisi Osmos); PASSAGHE M. (Tempio Pausania); BUSELLI S., GAZZANELLI L. (La Maddalena); ASPRONI E. (Nuoro); GHISU T. (Macomer); MORO S. (Isili); LOGGIAS F. (Sorgono); SULIS E., CONTU B. (Lanusei); SECHI M. (Oristano – Ospedale S. Martino); IVALDI R. (Oristano – Casa di Cura Madonna del Rimedio); VITRANI G., PISTIS R., (Iglesias); CADONI C., PILLONI A. (S. Gavino Monreale); MIRARCHI G. (Carbonia); MAXIA M., SANNA G. (Quartu Sant'Elena – Casa di Cura Polispecialistica Sant'Elena); GALFRÈ A. (U.O. Territoriale di Nefrologia e Dialisi – Azienda USL 8 di Cagliari); SCALAS M.R., FERRARA R. (Cagliari – Ospedale SS. Trinità); SANNA T. (Cagliari – Casa di Cura Lay); SAU G., CABIDDU G.F., ALTIERI P. (Cagliari – Dipartimento di Patologia Renale – Azienda G. Brotzu).

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Maria Cristina Mereu  
Dipartimento di Patologia Renale  
Azienda Ospedaliera G. Brotzu  
Via Peretti, 11  
09100 Cagliari  
e-mail: mariacristimereu@aob.it

## Bibliografia

- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca xPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12: 2131-8.
- Reslerova M, Moe SM. Vascular calcification in dialysis patients: pathogenesis and consequences. *Am J Kid Dis* 2003; 3 (suppl): S96-9.
- Riberio S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium – phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary –artery calcification in young adults with end- stage renal diseases who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
- National Kidney Foundation DOQI. Clinical Practical Guidelines For Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Diseases. *Am J Kid Dis* 2003; 42 (suppl 3).
- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-37.
- Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia. Atto secondo II; Linee Guida Osteodistrofia Renale. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (suppl 24): S83.
- Registro Sardo di Nefrologia Dialisi e Trapianto. Pubblicazione a cura della Sezione Sarda Società Italiana di Nefrologia e Dialisi, 2001.
- Fenoglio R, Bermond F, Bergamo D, et al. Oltre la "Devolution": L'Audit delle Linee Guida della SIN come strumento di verifica della qualità. 44° Congresso Nazionale della SIN. Bologna 28-30 maggio 2003. Abstract.

11. Diaz Corte C, Rodriguez A, Naves ML, Fernandez Martin JL, Cannata JB. Bone metabolic markers and use of vitamin D in dialysis Multicenter Survey (II). Collaborative Centers of the Multicenters Study on Renal Osteodystrophy. *Nefrologia* 2000; 20 (3): 244-53.
12. Gallieni M, Cucinello E, D'Amaro E, et al. Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol* 2002; 15 (2): 165-70.
13. Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641-9.
14. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
15. Yokoyama K, Kagami S, Ohkido I, et al. The negative Ca<sub>2</sub> balance is involved in the stimulation of PTH secretion. *Nephron* 2002; 92: 86-90.
16. Slatoposky EA, Burke SK, Dillon MA. Renagel a non absorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The Renagel Study Group. *Kidney Int* 1999; (55) 1: 299-307.
17. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuate the progression of coronary and aortic calcification in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 245-52.
18. Cannata Andia JB, Fernandez Martin JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1170-5.
19. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone over estimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145-50.
20. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-21.
21. Malluche HH, Monier-Faugere M-C. Hyperphosphatemia: pharmacologic intervention yesterday, today and tomorrow. *Clin Nephrol* 2000; 54: 309-17.
22. Migliardi M, Marranca D. La misura del paratormone: fattori di variabilità e problemi di standardizzazione. *Ligand Assay* 2001; 6: 119-9.
23. Cohen EP, Moulder JE. Parathyroidectomy in Chronic Renal Failure: Has medical care reduced the need for surgery? *Nephron* 2001; 89: 271-3.