

## Linee guida terapeutiche /9

***I farmaci per  
la prevenzione ed il trattamento  
delle alterazioni biochimiche e  
del metabolismo minerale e osseo  
associate alla  
Malattia Renale Cronica (MRC)  
nell'adulto***

***Aggiornamento di luglio 2016***

**A cura del Gruppo multidisciplinare  
sui farmaci di uso nefrologico  
Regione Emilia-Romagna**

## Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci di uso nefrologico RER

### Nefrologi

Cianciolo G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Mandreoli M. (Azienda USL di Imola)  
Marchesini Reggiani G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Mosconi G. (Azienda USL della Romagna)  
Regolisti G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)  
Scarpioni R. (Azienda USL di Piacenza)  
Zamboni A. (Azienda USL di Ferrara)

### Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna

Marata A.M. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)  
Pasi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)  
Silvani M.C. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

### Hanno partecipato alla stesura della prima versione del documento anche:

Feliciangeli G. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
Santoro A. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)  
  
Carati D. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)  
Sangiorgi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)  
Mucci M.T. (Servizio Presidi Ospedalieri)

Linee guida terapeutiche n. 263 - luglio 2016

© Regione Emilia-Romagna 2016

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio Assistenza Territoriale.

#### Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui farmaci di uso nefrologico Regione Emilia-Romagna. I farmaci per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche e del metabolismo minerale e osseo associate alla Malattia Renale Cronica (MRC) nell'adulto. Linee guida terapeutiche n. 263.  
*Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna, luglio 2016.*

## Premessa

Scopo del presente documento è condividere con i componenti del GdL regionale i criteri per l'uso appropriato dei farmaci per la terapia delle alterazioni biochimiche e del metabolismo minerale e osseo associate alla Malattia Renale Cronica (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder), in particolare per quanto riguarda il trattamento e la prevenzione dell'iperparatiroidismo secondario.

Il documento pone l'attenzione sui farmaci da utilizzare nei pazienti con insufficienza renale cronica sia nella fase conservativa, che di dialisi.

È stato scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

### I quesiti individuati dal Panel sono:

<b>Quesito 1.</b> Come vengono classificati gli stadi della Malattia Renale Cronica (MRC)? Cosa si intende per Malattia minerale e ossea secondaria a insufficienza renale cronica (CKD-MBD)? Quali sono le principali anomalie biochimiche ad essa correlate ?	<i>pag. 4</i>
<b>Quesito 2.</b> Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC ?	<i>pag. 9</i>
<b>Quesito 3.</b> Quali sono i farmaci disponibili per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate a MRC ?	<i>pag. 16</i>
<b>Quesito 4.</b> Qual è il posto in terapia dei chelanti del fosforo ?	<i>pag. 21</i>
<b>Quesito 5.</b> Qual è il posto in terapia dei preparati a base di vitamina D ?	<i>pag. 30</i>
<b>Quesito 6.</b> Qual è il posto in terapia dei calciomimetici ?	<i>pag. 41</i>
<b>Quesito 7.</b> Nel paziente in dialisi, quale è il razionale e quali sono le evidenze a supporto dell'associazione fra vitamina D attiva (calcitriolo) o del suo analogo sintetico (paracalcitolo) con un calciomimetico ?	<i>pag. 47</i>

## Quesito 1

**Come vengono classificati gli stadi della Malattia Renale Cronica (MRC)?**

**Cosa si intende per Malattia minerale e ossea secondaria a insufficienza renale cronica (CKD-MBD)? Quali sono le principali anomalie biochimiche ad essa correlate ?**

### DEFINIZIONE

La malattia renale cronica (MRC) viene attualmente classificata in 5 stadi di gravità in base ai valori di Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) (*vedi tabella 1*)

**Tabella 1**

Stadio del danno renale		VFG stimato ml/min/1,73m <sup>2</sup>
G1	Normale	≥90
G2	Lieve compromissione	60 - 89
G3a	Da lieve a moderata compromissione	45– 59
G3b	Da moderata a grave compromissione	30 - 44
G4	Grave compromissione	15 - 29
G5	Insufficienza renale terminale	<15

**Tabella 2**

Grado di albuminuria		Albuminuria mg/24h	Albuminuria/ creatininuria	
			mg/mmol	mg/g
A1	Normale o lievemente aumentata	<30	<3	<30
A2	Moderatamente aumentata	30 - 300	3 - 30	30 - 300
A3	Gravemente aumentata	>300	>30	>300

La valutazione congiunta di una riduzione della VFG e di un aumento di albuminuria da 3 o più mesi (*vedi tabella 2*) definiscono l'entità del rischio di progressione del danno renale distinguendolo in rischio basso, moderato, alto e molto alto (*vedi tabella 3*).

Per **malattia minerale ossea secondaria a insufficienza renale cronica** (CKD-MBD) si intende l'insieme delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo che si manifestano precocemente nel corso della malattia e le conseguenti manifestazioni cliniche sull'osso e sul sistema cardiovascolare.

Le principali alterazioni (biochimiche) correlate alla MRC sono:

- anomalie dei valori ematici di fosforo (P), di paratormone (PTH), del calcio e del metabolismo della vitamina D;
- alterazioni del turnover osseo e della mineralizzazione;
- calcificazioni vascolari o di altri tessuti molli.

### Definizioni

La Malattia Renale Cronica (MRC) viene definita dal Gruppo di lavoro internazionale KDIGO (**K**idney **D**isease: **I**mproving **G**lobal **O**utcomes, 2013) dalla presenza di alterazioni della struttura e della funzionalità renale **da almeno 3 mesi** che si ripercuotono sullo stato di salute del paziente.

In questo documento il KDIGO ha aggiorn-

nato i criteri obiettivi da utilizzare per la diagnosi di MRC combinando la riduzione del filtrato glomerulare al di sotto di <60 ml/min **da più di tre mesi**, con il grado di albuminuria (ACR >30 mg/g); a questi si aggiungono anomalie del sedimento urinario, disturbi elettrolitici, alterazioni istologiche, alterazioni strutturali, pregresso trapianto renale [KDIGO 2012].

## Classificazione MRC secondo KDIGO 2012

La gravità della malattia viene definita sulla base dei valori della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) o Glomerular Filtrate Rate (GFR) e dei valori di albuminuria [espressa come rapporto fra albuminuria e creatinuria (ACR) o come velocità di escrezione dell'albumina (AER)] in quanto tali parametri correlano direttamente con mortalità ed evoluzione della nefropatia.

Complessivamente si distinguono 5 stadi di gravità e la MRC è riconosciuta per range di VFG compreso fra G1 a G2 in presenza di alterazioni urinarie e fra G3a e G5 a prescindere dalla presenza di albuminuria. Rispetto alla versione precedente le nuove LG sottolineano l'importanza di identificare le cause della MRC (in termini di nefropatia di base e di presenza o assenza di malattie sistemiche concomitanti al fine di una corretta prognosi e per la scelta di una terapia mirata. Gli intervalli di VFG e di albuminuria indicati dalle LG sono descritti nelle tabelle 1 e 2.

**Tabella 1** Grado di funzione renale in relazione al VFG.

Stadio del danno renale		VFG stimato ml/min/1,73m <sup>2</sup>
G1	Normale	≥90
G2	Lieve compromissione	60 - 89
G3a	Da lieve a moderata compromissione	45- 59
G3b	Da moderata a grave compromissione	30 - 44
G4	Grave compromissione	15 - 29
G5	Insufficienza renale in fase predialisi e dialisi	<15

**Tabella 2** Definizione e classificazione dell'albuminuria.

Grado di albuminuria		Albuminuria mg/24h	Albuminuria/ creatininuria	
			mg/mmol	mg/g
A1	Normale o lievemente aumentata	<30	<3	<30
A2	Moderatamente aumentata	30 - 300	3 - 30	30 - 300
A3	Gravemente aumentata	>300	>30	>300

La valutazione congiunta di questi due parametri e delle cause della MRC possono fornire una stima del rischio di progressione del danno renale e delle sue complicanze. La tabella 3 descrive le aree di rischio a seconda delle categorie VFG e albuminuria di appartenenza utilizzando un codice colore (in verde il basso rischio, in giallo il rischio moderato, in arancio il rischio alto, in rosso il rischio molto elevato).

**Tabella 3** Aree di rischio in relazione alla VFG e all'albuminuria.

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				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 >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Un recente studio italiano realizzato dalla Società italiana di Nefrologia (studio CARHES), realizzato in collaborazione con l'Istituto superiore di Sanità, l'AMCO ed i MMG, ha messo in evidenza che la prevalenza di MRC (VFG <60 e/o Ualb/Ucreat

≥30 mg/g) è risultata del 7,5% negli uomini e 6,5% nelle donne con una prevalenza maggiore degli stadi iniziali 1 e 2 (60%) della MRC, rispetto agli stadi 3-5 (40%) [De Nicola L 2014].

Rispetto alla popolazione generale il paziente nefropatico presenta un più elevato rischio cardiovascolare (CV) a causa di una maggiore prevalenza di fattori di rischio generali (ipertensione, dislipidemia, obesità) nonché alla presenza di fattori di rischio specifici della malattia renale (albuminuria, anemia, iperparatiroidismo secondario, iperiperfosfatemia). Tali fattori giocano un ruolo importante nella progressione verso la fase di pre dialisi e/o dialisi.

I pazienti con Malattia Renale Cronica (MRC) possono sviluppare diverse alterazioni biochimiche e metaboliche che riflettono la perdita della funzionalità renale nel tempo e la progressione verso l'Insufficienza Renale Cronica (IRC). L'incidenza e prevalenza di queste alterazioni è stata stimata sulla base di studi di coorte, aumenta all'aumentare della gravità dell'insufficienza renale ed è stata stratificata in base ai valori di filtrato glomerulare (vedi tabella 4).

Pertanto, l'intervento terapeutico precoce in particolare sui fattori di rischio CV modificabili può migliorare la prognosi globale del paziente in MRC, ritardando l'ingresso in dialisi e riducendo la mortalità, le gravi complicanze CV e non, ed i conseguenti costi.

È stato dimostrato che un adeguato regime dietetico, un corretto stile di vita e

un'efficace terapia farmacologica (ACE/sartani, statine e/o antidiabetici) sono in grado di rallentare l'evoluzione della malattia e prevenire (o curare) le complicanze.

### Principali anomalie biochimiche e metaboliche correlate alla CKD-MBD in corso MRC

**Tabella 4** Prevalenza delle complicanze della MRC per valori di filtrato glomerulare (VGF), da coorti di popolazione con MRC. [KDIGO 2013 tabella 27 modificata]

Complicazioni	Classe VGF (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )				
	≥90	60-90	45-59	30-44	<30
<b>Anemia<sup>1</sup></b>	4,0%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%
<b>Iperensione<sup>2</sup></b>	18,3%	41,0%	71,8%	78,3%	82,1%
<b>Carenza 25 (OH)D<sup>3</sup></b>	14,1%	9,1%	10,7%		27,2%
<b>Acidosi<sup>4</sup></b>	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%
<b>Iperfosfatemia<sup>5</sup></b>	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23,0%
<b>Ipoalbuminemia<sup>6</sup></b>	1,0%	1,3%	2,8%	9,0%	7,5%
<b>Iperparatiroidismo<sup>7</sup></b>	5,5%	9,4%	23,0%	44,0%	72,5%

<sup>1</sup> emoglobina <12g/dl

<sup>2</sup> pressione sistolica ≥140mmHg, diastolica ≥90 mmHg o riferito trattamento antiipertensivo in corso

<sup>3</sup> <15ng/ml[37nmol/l]

<sup>4</sup> sodio bicarbonato <21 mEq/l

<sup>5</sup> fosfatemia ≥4,5mg/dl

<sup>6</sup> albuminemia <3,5 g/dl

<sup>7</sup> PTH ≥70pg/ml

Le alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC si manifestano precocemente nel corso della malattia, progrediscono con il declino della funzionalità renale e possono contribuire a peggiorare la prognosi in termini di mortalità e morbidità associate alla IRC.

L'insieme di queste alterazioni prende il nome di Malattia Minerale e Ossea asso-

ciata a MRC o CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders) e si caratterizza per la presenza di una sola o della combinazione delle seguenti anomalie [KDIGO 2009]:

- anomalie dei valori ematici di fosforo (P), di paratormone (PTH), del calcio (Ca) e del metabolismo della vitamina D;
- alterazioni del turnover osseo e della mineralizzazione (es. osteodistrofia renale incluso l'iperparatiroidismo secondario, osteomalacia e osso adinamico);
- calcificazioni extra-scheletriche a livello vascolare (grandi arterie, distretto coronarico, apparati valvolari) o di altri tessuti molli, che nei casi più gravi possono evolvere acutamente in lesioni necrotiche ad alto grado di mortalità (calcifilassi).

Il meccanismo fisiopatologico all'origine di questa malattia è molto complesso e regolato da sistemi di compensazione che coinvolgono il rene, l'intestino, l'apparato scheletrico e quello vascolare.

Si riportano di seguito le principali alterazioni dei parametri ematici, facilmente misurabili, correlati alla progressione del CKD-MBD e in sintesi i loro meccanismi fisiopatologici.

### **Elevati livelli ematici di fosforo (P) e di paratormone (PTH)**

Nel corso della MRC, l'alterazione del bilancio del P (bilancio positivo per ridotta escrezione renale) rappresenta uno dei principali "trigger" del CKD-MBD e sembra presentarsi già dalle prime fasi della

malattia (a partire dallo stadio G3).

In tale situazione il sovraccarico di P stimola l'attivazione di un meccanismo di compensazione regolato dalla sintesi di ormoni (fosfatonine) da parte dell'osso.

In particolare una fosfatonina (FGF-23) da sola e attraverso il blocco della produzione della forma attiva di vitamina D (calcitriolo) aumenta la fosfaturia, stimolando anche la sintesi del PTH. La mancata correzione nel tempo dei bassi livelli di vitamina D attiva e dell'iperiperfosfatemica possono indurre un'iperstimolazione della ghiandola paratiroidea e iperparatiroidismo secondario fino alla degenerazione adenomatosa delle paratiroidi. In questa situazione i valori di PTH molto elevati sono meno responsivi alla terapia medica e diventa necessario intervenire chirurgicamente (paratiroidectomia).

L'aumento della fosfatemica e del PTH contribuiscono inoltre alla formazione di calcificazioni vascolari e valvolari.

Nel corso della MRC l'aumento del PTH si osserva precocemente (VFG < 60 ml/min) rispetto ad una fosfatemica che può mantenersi nel range di normalità fino a valori di VFG pari a 30 ml/min. Quindi, nelle fasi iniziali della malattia non è facile riconoscere queste alterazioni poichè caratterizzate solo da iperfosfaturia di compensazione per effetto dell'FGF-23 e del PTH.

### **Bassi livelli ematici di vitamina D in forma attiva e di calcio (Ca)**

La vitamina D viene prodotta dal nostro organismo (D<sub>3</sub>) dopo esposizione cutanea ai raggi solari e assunta con la dieta (D<sub>2</sub>). La sua trasformazione in forma attiva

[1,25(OH)<sub>2</sub>D o calcitriolo] è il risultato di una prima idrossilazione epatica con la produzione di una forma monoidrossilata [25(OH)D] e di una seconda idrossilazione, in posizione 1, da parte dell'enzima 1-alfa-idrossilasi a livello renale. Nella MRC la progressiva riduzione del VFG si associa a una ridotta attività della 1-alfa-idrossilasi e a bassi livelli di calcitriolo.

La carenza di vitamina D attiva, se non corretta, comporta un ridotto assorbimento intestinale di calcio e una progressiva stimolazione della sintesi di PTH, mediata anche da una ridotta espressione (downregulation) dei CaSR (calcium sensing receptor) e dei recettori della vitamina D (VDR) nelle ghiandole paratiroidi.

Ridotti livelli della forma nono-idrossilata [25(OH)D], in quanto precursore della forma attiva, possono anticipare e aggravare l'insorgenza dell'iperparatiroidismo secondario in presenza di MRC. Benché l'attivazione della 25(OH)D nella forma attiva 1,25(OH)<sub>2</sub>D avvenga prevalentemente a livello renale, è oggi noto come la 1-alfa-idrossilasi abbia un'espressione extrarenale pressoché ubiquitaria in diversi organi e apparati. L'attivazione della forma nativa in calcitriolo è stata infatti dimostrata anche nei pazienti in dialisi, sebbene a livello ridotto rispetto a quanto osservato nei pazienti con funzione renale normale.

La prevalenza di basse concentrazioni ematiche di vitamina D monoidrossilata 25(OH)D, definite come valori <15ng/ml,

aumenta con il progredire della MRC e si attesta fra il 9-14% negli stadi CKD da 1 a 3, fino al 27% negli stadi da 4 a 5 [Mehrotra R 2008]. Dati sovrapponibili sono descritti da Levin [Levin A 2007] con % di prevalenza che raddoppiano (da 10,7% a 27,2%) quando il VFG scende sotto i 45 ml/min.

La ridotta produzione di vitamina D così come l'iperfosfatemia sono responsabili dell'ipocalcemia.

Negli stadi iniziali della MRC (CKD 2-3) i valori ematici di Ca si mantengono all'interno del range di normalità per effetto compensatorio dell'iper-paratiroidismo. Con il progredire della malattia tale meccanismo risulta meno efficace e l'incremento concomitante dei valori di fosfatemia, non compensati da un ulteriore incremento del PTH e di FGF-23, favorisce la riduzione della calcemia.

La presenza di ipocalcemia è inoltre favorita dalla riduzione dei livelli endogeni di 1,25(OH)<sub>2</sub>D, a causa dell'effetto inibitorio dell'FGF-23.

Il processo di compenso rappresentato dal rimaneggiamento osseo viene ulteriormente meno in presenza di ridotti livelli di PTH (anziani, sesso femminile) e in presenza di malattia ossea a basso turnover.



## Quesito 2

**Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC ?**

### Raccomandazioni

**L'obiettivo della strategia terapeutica nei pazienti con MRC** è quello di:

- prevenire il deficit di vitamina D nella sua forma nativa,
- supplementarne la carenza con vitamina D attiva quando la MRC progredisce,
- mantenere calcemia e fosfatemia il più possibile all'interno del range di normalità,
- prevenire e curare l'iperparatiroidismo conclamato e l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi.

Dagli studi osservazionali emerge una relazione fra alterati livelli di Ca, P, PTH e vitamina D e rischio di mortalità cardiovascolare (CV), mortalità per tutte le cause e progressione della MRC.

Nessun RCT ha tuttora confermato che la normalizzazione di tali parametri possa modificare l'incidenza di questi esiti clinici, sia in pazienti in fase conservativa che in dialisi.

#### Il GdL

- ♦ considerato che le LG attualmente disponibili non forniscono raccomandazioni concordanti sui range di riferimento di Ca, P, PTH e vitamina D da mantenere per il controllo e prevenzione delle alterazioni associate al CKD-MBD in corso di MRC negli stadi di malattia da CKD 3 a CKD 5d (*vedi tabella 5*),
- ♦ valutate le evidenze, integrate dall'esperienza clinica,

è concorde nel recepire i valori indicati dalla UK Renal Association [Steddon S 2010] come range a cui fare riferimento nella pratica clinica.

**Nei pazienti con MRC l'obiettivo della strategia terapeutica** è quello di:

- prevenire il deficit di vitamina D nella sua forma nativa,
- supplementarne la carenza con vitamina D forma attiva quando la MRC progredisce,
- mantenere calcemia e fosfatemia il più possibile all'interno del range di normalità,
- prevenire e curare l'iperparatiroidismo conclamato e l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi.

Tale strategia è valida sia nel paziente

con MRC in fase conservativa, sia nella fase dialitica, sia nel post-trapianto.

Benché siano numerosi gli studi osservazionali in corso di MRC che hanno mostrato una correlazione fra alterati livelli ematici di calcio-fosforo, PTH, vitamina D e un rischio maggiore di mortalità cardiovascolare (CV) e per tutte le cause, nessuno studio clinico randomizzato controllato (RCT) ha tuttora dimostrato che la normalizzazione di tali parametri, sia in pazienti in fase conservativa che in dialisi, riduca gli eventi CV e la mortalità associate alla MRC.

Le raccomandazioni delle principali LG sui valori target da raggiungere per i livelli ematici di calcio, fosforo, PTH e vitamina D [25(OH)D], non sono del tutto sovrapponibili fra loro (*vedi tabella 4 pag. 12*); si basano quasi esclusivamente sui risultati di studi osservazionali, in particolare da dati provenienti da registri, sulla popolazione in emodialisi. Il basso grado di evidenza quindi limita le raccomandazioni all'ambito di suggerimenti da parte di un gruppo di esperti.

**Le principali evidenze** che hanno valutato l'associazione fra alterati parametri biochimici ed esiti clinici rilevanti, considerate dal GdL sono: una revisione sistematica con metanalisi e due studi osservazionali da registri di popolazione.

### **Revisione sistematica [Palmer SC 2011].**

Ha incluso 47 studi osservazionali di coorte per un totale di 377.644 pazienti con MRC. Gli studi (n=12) che hanno arruolato più di 5.000 pazienti derivavano dai dati di registro per patologia.

L'obiettivo dichiarato dagli autori era valutare la qualità delle evidenze a supporto della relazione fra alterazione di parametri biochimici (P, PTH, Ca) e mortalità per tutte le cause, rischio di eventi CV fatali e non fatali (morte o ospedalizzazione per IMA, arresto cardiaco o aritmia o cardiopatia aterosclerotica).

Le coorti più rappresentate erano i pazienti in dialisi.

In particolare:

- 24 studi su 47 (51%) hanno valutato pazienti (n= 310.273) in emodialisi;
- 3 studi hanno valutato pazienti (n= 1.124) in dialisi peritoneale;
- 5 studi hanno eseguito un'analisi combinata dei dati di pazienti (n=3.233) in emodialisi e in dialisi peritoneale;
- 2 studi hanno considerato coorti separate di pazienti in emodialisi e dialisi peritoneale (n= 2.251);
- 1 studio ha valutato congiuntamente 98 pazienti in emodialisi, trapiantati e con MRC;
- 4 studi hanno considerato 1.675 pazienti dopo trapianto di rene;
- 8 studi hanno valutato pazienti (n=8.990) non ancora in dialisi (studi da 3 a 5).

La durata del follow-up degli studi era compresa in un range di 12 - 360 mesi (da 1 a 30 anni).

### **Principali risultati**

#### **Pre-dialisi e dialisi**

##### Fosfatemia

L'analisi combinata di tutti gli studi mostra che ad ogni incremento di 1 mg/dl (0,33mmol/L) oltre i 3,5 mg/dl di fosfatemia, si associa ad un aumento del 18% del rischio di **mortalità per tutte le cause** [RR 1,18; IC 95% 1,12-1,25] ed un aumento del 10% di **mortalità CV** [RR 1,10; IC 95% 1,06-1,13].

Non erano disponibili dati per stabilire

un'associazione fra aumento dei livelli sierici di fosforo ed eventi CV non fatali

#### Paratormone

L'aumento della concentrazione sierica di PTH (ogni 100 pg/dl oltre i 200 pg/dl) non è associato ad un incremento statisticamente significativo della mortalità per tutte le cause e CV rispettivamente [RR 1,01; IC 95% 1,00 -1,02 e RR 1,05; IC 95% 0,99 -1,11].

#### Calcemia

L'analisi combinata degli studi mostra un'associazione fra aumento della calcemia (ogni 1 mg/dl oltre 8.5 mg/dl) e morte CV (RR 1,15; IC 95% 1,08-1,23) ma non fra calcemia e mortalità per tutte le cause [RR 1,08; IC 95% 1,00 -1,16].

### **Pre-dialisi**

#### Fosfatemia

I 4 studi che hanno valutato questa popolazione (n= 8.890 paz.) mostrano un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause negli stadi CKD da 3 a 5, ad ogni incremento di 1 mg/dl (0,33mmol/L) di fosfatemia oltre i 3,5 mg/dl, analogo a quello riscontrato nella popolazione in dialisi rispettivamente [RR 1,29; IC 95% 1,12-1,48] e [RR 1,17; IC 95% 1,08-1,25].

Gli autori di questa RS commentano i risultati sottolineando che le evidenze disponibili non supportano in modo forte una relazione fra valori alterati di Ca e PTH e mortalità; tale associazione risulta più consistente per alti valori ematici di fosforo indipendentemente dallo stadio di MRC. Quindi, in assenza di RCT, le prove

per raccomandare valori target di calcio, fosforo e PTH per ridurre la mortalità o la morbilità CV nella popolazione CKD sia in dialisi che nella MRC in conservativa, sono da considerate deboli.

### **Studi osservazionali**

**Il primo studio [Bellasi A 2011]** ha analizzato i dati provenienti da pazienti (n= 1.716) con MRC (**stadi da 3 a 5**) inseriti nel registro PIRP della Regione Emilia-Romagna- **Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva**- nel periodo 2004-2007.

L'obiettivo che si poneva lo studio era valutare se valori di fosfatemia  $\geq 4,3$  mg/dl sono correlati al rischio di progressione della MRC (definito come inizio della dialisi o trapianto di rene) o alla mortalità per tutte le cause.

I pazienti, stratificati in quartili sulla base dei valori di fosfatemia :

- $P \leq 3,3$  mg/dl (n= 382)
- $P \geq 3,3$ mg/dl e  $< 3,8$  mg/dl (n=426)
- $P \geq 3,8$  mg/dl e  $< 4,3$  mg/dl (n= 479)
- $P > 4,3$  mg/dl (n=429),

sono stati seguiti per 1.3 anni (mediana 1,15 anni).

### **Principali risultati**

Rispetto alla progressione della MRC (esito composito: morte o inizio dialisi), il rischio è risultato significativamente maggiore per valori di  $P > 4,3$  mg/dl, sia nell'analisi aggiustata per età, sia nell'analisi "case mix" aggiustata per la presenza di fattori di rischio associati alla progressione delle danno renale (età, sesso, comorbidità come diabete, iper-

tensione storia di BPCO e malattia CV), sia nell'analisi "cox full" che comprende età, case mix e valori ematici di emoglobina, calcio e acido urico e uso di farmaci. Solo nell'analisi aggiustata per età, si è osservato un rischio significativamente minore di morte o inizio dialisi per valori di  $P < 3,3$  mg/dl.

Non è stata osservata nessuna differenza significativa sull'esito composito per valori di P compresi nei due quartili intermedi ( $P \geq 3,3$  mg/dl e  $< 3,8$  mg/dl e  $P \geq 3,8$  mg/dl e  $< 4,3$  mg/dl) anche quando l'analisi veniva aggiustata per i fattori di rischio sopra descritti.

**Il secondo studio, di coorte retrospettivo [Navaneethan SD 2011]** ha utilizzato i dati provenienti da un registro americano su una popolazione con MRC (stadi da 3 a 4 e VFG 15-59 ml/min), con l'obiettivo di valutare la relazione fra i livelli sierici di 25(OH)D e la mortalità per tutte le cause.

La popolazione in studio ( $n=12.427$ ), stratificata in 3 gruppi sulla base dei seguenti valori di 25(OH)D:

- $< 15$  ng/ml
- 15-29 ng/ml
- $\geq 30$  ng/ml

è stata seguita per 1,4 anni (mediana 1,2 anni).

### Principali risultati

Lo studio ha osservato un aumento statisticamente significativo del 33% del ri-

schio di mortalità per tutte le cause per valori di 25(OH)D  $< 15$  ng/ml rispetto alla popolazione con valori  $\geq 30$  ng/ml (dato aggiustato per età, sesso, BMI, VFG, diabete, ipertensione scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare e coronarica, valori di emoglobina e albumina).

### Il GdL :

- ♦ considerato che le LG attualmente disponibili non forniscono raccomandazioni concordanti sui range di riferimento di Ca, P, PTH e vitamina D da mantenere per il controllo e prevenzione delle alterazioni associate al CKD-MBD in corso di MRC negli stadi di malattia da CKD 3 a CKD 5d (*vedi tabella 5*),
- ♦ valutate le evidenze, integrate dall'esperienza clinica,

è concorde nel recepire i valori di calcio, fosforo, PTH e vitamina D indicati dalla UK Renal Association 5° ed. [Steddon S 2010] come range a cui fare riferimento nella pratica clinica.

I target biochimici suggeriti dalle principali LG, nei vari stadi della MRC sono riportati in modo comparativo, nella tabella 5.

**Tabella 5** Valori ematici di Ca, P, PTH e vitamina D raccomandati dalle principali LG, nei vari stadi della MRC.

Linee guida	Stadio di MRC	Calcemia (Ca)	Fosfatemia (P)	PTH	Vitamina D
[NICE CG 182 2014]	4-5-	--	--	--	<b>Carenza:</b> <50 nmol/l (<20 ng/ml).
[NICE CG 157 2013]	4-5-	--	0,9-1,5 mmol/l (2,81-4,68 mg/dl)	--	--
	5d	--	1,-1,7 mmol/l (3,43-5,31 mg/dl)	--	--
[SNLG 23 2012]	3-5	--	--	i valori ottimali non sono noti; correggere se i valori sono persistentemente oltre l'intervallo di normalità nonostante un'adeguata gestione dei fattori modificabili	--
	5	--	mantenere i valori nell'intervallo di normalità.	--	--
	5d	mantenere i valori nell'intervallo di normalità	riportare i valori nell'intervallo di normalità	2-9* volte il limite superiore di normalità	--
[KDIGO 2009]	3-5	mantenere i valori nell'intervallo di normalità	mantenere i valori nell'intervallo di normalità.	i valori ottimali non sono noti; correggere se i valori sono persistentemente oltre l'intervallo di normalità nonostante un'adeguata gestione dei fattori modificabili	--
	5d	mantenere i valori nell'intervallo di normalità	riportare i valori nell'intervallo di normalità	2-9* volte il limite superiore di normalità	--
[KDOQI 2003]	3	--	--	35-70 pg/ml	--
	4	--	--	70-110 pg/ml	--
	5d	8,4-9,5 mg/dL	3,5-5,5 mg/dL	150-300 pg/ml	--
[EBPG 2002]	5d	--	2,5-5,5 mg/dL		--
UK Renal Association [Steddon S 2010]	3-4	2,1-2,6 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	0,9-1,5 mmol/L (2,8-4,6 mg/dL)	15-65 ng/l	25(OH)D > 30ng/ml
	5	2,1-2,6 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	0,9-1,5 mmol/L (2,8-4,6 mg/dL)	130 – 585ng/l	25(OH)D > 30ng/ml
	5d	2,1-2,5 mmol/L (8,1-10,4 mg/dL)	1,1-1,7mmol/l (3,4-5,3 mg/dL)	130 – 585 ng/l	--

\*L'intervallo 2-9 volte il limite superiore di normalità va interpretato in base al tipo di dosaggio di PTH utilizzato.

### **Frequenza di monitoraggio dei parametri biochimici**

Negli stadi di MRC da 3 a 5d, la frequenza dei controlli ematici di tali parametri dovrebbe basarsi sull'entità delle anomalie biochimiche e sul ritmo di progressione della malattia renale. Nei pazienti in trattamento farmacologico per CKD-MBD la frequenza dei controlli sierici è funzionale alla necessità di monitorare l'efficacia della terapia farmacologica e i suoi effetti collaterali [SNLG 23 2012].

Dal confronto tra le principali LG si osservano differenze anche importanti nella frequenza dei controlli a seconda dello stadio di MRC, mentre vi è un buon grado di accordo nell'affermare che nei pazienti in trattamento con farmaci per l'iper-PTH o quando si varia la dose di farmaco il monitoraggio deve essere molto frequente (*vedi tabella 6*)

Il GdL ha deciso di recepire le indicazioni delle LG del Piano Nazionale LG [SNLG 23 2012] che raccomandano il monitoraggio dei livelli sierici di calcio, fosforo, PTH e dell'attività della fosfatasi alcalina a partire dallo stadio 3 di MRC secondo il seguente schema.

### **Pazienti NON in terapia:**

- nella MRC in stadio 3: calcio e fosforo sierici ogni 6-12 mesi; PTH in base ai valori iniziali e sul ritmo di progressione della MRC;

- nella MRC in stadio 4: calcio e fosforo sierici ogni 3-6 mesi; PTH ogni 6-12 mesi;
- nella MRC in stadio 5, compreso 5D (dialisi): calcio e fosforo sierici ogni 1-3 mesi; PTH ogni 3-6 mesi.

### **Pazienti in trattamento con farmaci**

per CKD-MBD, o nei pazienti in cui siano state individuate delle anomalie biochimiche: è ragionevole aumentare la frequenza delle misurazioni per monitorare l'andamento dei parametri biochimici, l'efficacia della terapia e gli effetti collaterali.

Il GdL suggerisce di misurare i livelli di 25(OH)D al basale e di ripetere la misurazione sulla base degli interventi terapeutici messi in atto per correggere eventuali carenze.

In tutti gli stadi della MRC (3-5d), si raccomanda di basare le decisioni sull'andamento temporale dei vari parametri di laboratorio piuttosto che sulla singola determinazione di un solo parametro, tenendo conto di tutte le raccomandazioni per la CKD-MBD.

**Tabella 6** Frequenza dei controlli nei vari stadi della MRC raccomandati dalle principali LG

Linee guida	Stadio di MRC	Calcio/fosforo	PTH	Vitamina D
[SNLG 23 2012] e [KDIGO 2009]	3 (non in terapia)	6-12 mesi	In base ai valori basali e alla progressione di MRC	baseline
	4 (non in terapia)	3-6 mesi	6-12	
	5 e 5d (non in terapia)	1-3 mesi	3-6	
	<b>NB: In tutti i pazienti in trattamento attivo per CKD-MBD aumentare la frequenza delle misurazioni</b>			
UK Renal Association [Steddon S 2010]	3-4	3-6 mesi	6-12 mesi	
	5	1-3 mesi	3-6 mesi	
	5d	1 v/mese, ravvicinando i controlli in caso di variazioni dai valori target	1-3 mesi, ravvicinando i controlli in caso di variazioni dai valori target	
[KDOQI 2003]	3	12 mesi	12 mesi	
	4	3 mesi	3 mesi	
	5 e 5d	1v/ mese	3 mesi	
	<b>La frequenza delle determinazioni va aumentata in tutti i pazienti in terapia</b>			
[KHA-CARI GUIDELINES 2006]	--	--	1v/mese quando si inizia o si modifica la terapia per l'iperparatiroidismo.	
	5d	--	2-3 mesi	
[NICE CG 182 2014]	1-3b	--	Non è necessario misurare i valori di PTH in assenza di specifiche indicazioni, quali ipercalcemia o sintomi clinici di iperparatiroidismo	
	4-5	Misurare i valori di Ca/P e PTH e, in base al risultato, stabilire il ritmo dei controlli		

### Quesito 3

**Quali sono i farmaci disponibili per la prevenzione ed il trattamento delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate a Malattia Renale Cronica ?**

#### Farmaci disponibili

I farmaci attualmente utilizzati per prevenire o trattare le alterazioni del metabolismo minerale e osseo correlate alla MRC sono i seguenti:

- **i chelanti del fosforo a base calcica** (calcio acetato e calcio carbonato);
- **i chelanti del fosforo non a base di calcio** e privi di alluminio (sevelamer cloridrato, sevelamer carbonato, lantanio carbonato, ossi-idrossido sucroferrico);
- **la vitamina D nativa** (colecalfiferolo D<sub>3</sub>, ergocalciferolo D<sub>2</sub>, calcifediolo) insieme alle sue **forme attive** (alfacalcidolo e calcitriolo) e ai suoi **analoghi sintetici** (paracalcitolo è attualmente l'unico disponibile in Italia);
- **i calciomimetici** (cinacalcet).

Per ogni farmaco delle classi considerate, incluso in PTR, sono descritte:

- ◆ le indicazioni registrate e per cinacalcet il possibile uso *off-label* secondo la legge 648/1996 (*tabella 7*)
- ◆ il costo attribuito ad un mese di terapia (*vedi tabella 8*)
- ◆ la rimborsabilità da parte del SSN, la scadenza brevettuale e le modalità prescrittive delle singole specialità medicinali (*vedi tabella 9*).

Il controllo delle alterazioni dei valori ematici di fosforo (iperfosfatemia) e paratormone (iperparatiroidismo secondario) così come quello delle alterazioni del metabolismo della vitamina D (bassi livelli di vitamina D mono-idrossilata) e dell'ipocalcemia si ottiene attraverso l'uso di più farmaci utilizzati singolarmente o in associazione fra loro. Quest'ultima evenienza diventa frequente in particolare nelle fasi più avanzate della malattia. L'approccio ai vari farmaci è diverso in funzione del grado di funzionalità renale (VFG) e in corso di trattamento predialitico/dialitico (*vedi quesito 4*).

Le classi di farmaci attualmente disponibili sono:

- **i chelanti del fosforo a base calcica** (calcio acetato e calcio carbonato);

- **i chelanti del fosforo non a base calcica** privi di alluminio (sevelamer cloridrato, sevelamer carbonato, lantanio carbonato e ossi-idrossido sucroferrico);
- **la vitamina D nativa** (precursori: colecalfiferolo D<sub>3</sub>, ergocalciferolo D<sub>2</sub>, 25-idrossicolecalciferolo o calcifediolo) **insieme alle sue forme attive:** forma mono idrossilata (1-alfa idrossicolecalciferolo o alfacalcidolo, che per l'attivazione completa necessita anche di una idrossilazione epatica in posizione 25), forma bi-idrossilata (calcitriolo che non necessita di ulteriori attivazioni) **e ai suoi analoghi sintetici o attivatori selettivi del recettore della vitamina D [VDR]** (paracalcitolo è l'unico attualmente in commercio in Italia);



- **i calciomimetici** (cinacalcet).

E' utile inoltre precisare che questi farmaci possono avere indicazioni terapeutiche diverse a seconda della formulazione considerata (orale o iniettabile) e del setting assistenziale (dialisi, pre-dialisi e post trapianto) in cui ne viene proposto l'utilizzo (vedi tabella 7).

La tabella 8 descrive, per ogni farmaco, il costo di un mese di trattamento, calcolato per una posologia (min-max) condivisa nel GdL sulla base del prezzo di gara Re-

gionale al netto dell'IVA.

La tabella 9 riporta per ognuno: la classe di rimborsabilità, il regime di fornitura, la scadenza di brevetto e le aree specialistiche individuate per la loro prescrizione.

Il GdL ha infine elaborato un Piano Terapeutico Regionale (PT Doc RER n. 264) per la prescrizione di chelanti del fosforo non a base calcica, per l'analogo sintetico della vitamina D attiva (paracalcitolo) e per cinacalcet quale strumento per il monitoraggio delle raccomandazioni.

**Tabella 7** Indicazioni terapeutiche dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

(Banca dati Farmaci di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> al 30 giugno 2016))

<b>Chelanti del fosforo a base calcica</b>	
<b>calcio carbonato 1250 mg</b> (contenuto Ca elemento 500 mg) <b>calcio carbonato 500 mg</b> (contenuto Ca elemento 200 mg)	<u>Integratore</u> . Non ha scheda tecnica. Viene indicato nei casi di apporto ridotto di calcio nella dieta o di aumentato fabbisogno.
<b>calcio acetato 500 mg</b> (contenuto Ca elemento da 132 a 163 mg a seconda del produttore).	<u>Integratore</u> . Non ha scheda tecnica. Viene indicato nei casi di ridotto apporto di calcio o di aumentato fabbisogno.
<b>Chelanti del fosforo non a base calcica</b>	
<b>sevelamer cloridrato os</b>	Per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad <b>emodialisi o a dialisi peritoneale</b> . Deve essere usato nel contesto di un approccio multi-terapeutico che potrebbe includere integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D <sub>3</sub> o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.
<b>sevelamer carbonato os</b>	Per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad <b>emodialisi o a dialisi peritoneale</b> . E' inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia <b>in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico &gt;1,78 mmol/l</b> . Deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D <sub>3</sub> o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.
<b>lantano carbonato os</b>	E' indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica <b>emodializzati o in dialisi peritoneale</b> ambulatoriale continua (CAPD). Inoltre è indicato nei pazienti adulti con nefropatia cronica <b>non in dialisi, con livelli di fosfatemia ≥1,78 mmol/l</b> nei quali una dieta a basso contenuto di fosfati non sia sufficiente a tenere sotto controllo i livelli dei fosfati sierici.
<b>ossi-idrossido sucroferrico os</b>	Per il controllo dei livelli sierici di fosforo in pazienti adulti affetti da malattia renale cronica <b>in emodialisi o dialisi peritoneale</b> . Deve essere somministrato nel contesto di un approccio terapeutico multiplo che può includere supplemento di calcio, 1,25 diidrossi-vitamina D <sub>3</sub> o uno dei suoi analoghi, o calciomimetici per controllare lo sviluppo di osteodistrofia renale.

**Tabella 7** (continua dalla pag. precedente) Indicazioni terapeutiche dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

(Banca dati Farmaci di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/> al 30 giugno 2016))

<b>Vitamina D</b>	
<b>colecalfiferolo (D<sub>3</sub>) os, im</b>	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.
<b>Vitamina D forme mono e bi-idrossilate</b>	
<b>calcifediolo o calcidiolo os</b> [25-idrossicolecalfiferolo 25(OH)D <sub>3</sub> ]	<u>BAMBINI</u> : ipocalcemia del neonato, prematuro o immaturo, rachitismo carenziale con ipocalcemia, rachitismo vitamino-resistente, <b>osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata</b> , ipocalcemie da corticoterapia, da ipoparatiroidismo idiopatico, da anticonvulsivanti. <u>ADULTI</u> : osteomalacia nutrizionale (da carenza o malassorbimento), osteomalacia da anticonvulsivanti, osteoporosi con componente osteomalacica, <b>osteodistrofia renale ed emodialisi prolungata</b> , ipocalcemia da affezioni epatiche, ipoparatiroidismo idiopatico o post-operatorio, spasmofilia da carenza di vitamina D, osteoporosi post-menopausale.
<b>forma sintetica: alfacalcidolo os</b> [1-alfaidrossicolecalfiferolo 1-alfa-(OH)D <sub>3</sub> ]	<b>Osteodistrofia da insufficienza renale in dialisi o meno.</b> Ipoparatiroidismo. Rachitismo ed osteomalacia D resistente o D dipendente (pseudo deficitaria). Rachitismo ed osteomalacia da alterazioni renali dovute al metabolismo della vitamina D. Osteoporosi post menopausale.
<b>calcitriolo os, ev</b>	<u>Formulazione orale</u> : <b>osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi</b> . Ipoperatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente. Osteoporosi post-menopausale. <u>Formulazione iniettabile</u> : <b>trattamento della ipocalcemia e/o nell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti sottoposti a dialisi per insufficienza renale cronica</b> .
<b>Analoghi sintetici della vitamina D</b>	
<b>paracalcitolo os, ev</b>	<u>Formulazione orale</u> : prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti con <b>IRC (negli Stadi 3 e 4)</b> e in pazienti con IRC allo stadio terminale (Stadio 5) sottoposti ad <b>emodialisi o a dialisi peritoneale</b> <u>Formulazione iniettabile</u> : per la prevenzione ed il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica sottoposti ad <b>emodialisi</b> .
<b>Calciomimetici</b>	
<b>cinacalcet os</b>	Trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da IRC in <b>stadio terminale in terapia dialitica di mantenimento</b> . Può essere usato come parte di un regime terapeutico che includa, secondo necessità, chelanti del fosfato e/o vitamina D. Riduzione dell'ipercalcemia in pazienti con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma paratiroideo.</li> <li>• iperparatiroidismo primario, nei quali la paratiroidectomia sarebbe indicata sulla base dei valori sierici di calcio, ma nei quali l'intervento chirurgico non è clinicamente appropriato o è controindicato.</li> </ul>
<b>cinacalcet os</b> (Legge 648/96)	Trattamento dell'ipercalcemia indotta da iperparatiroidismo secondario nei pazienti portatori di trapianto renale.

**Tabella 8** Costo relativo a un mese di trattamento con i farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

<b>Chelanti del fosforo a base calcica</b>		
	<b>Posologia (min-max)</b>	<b>Costo mensile in euro* (min-max)</b>
<b>calcio carbonato 1250 mg cps</b> (500 mg calcio elemento)	Fino a 2 cps/die (1 g/die calcio elemento)	Fino a 3,42
<b>calcio carbonato 500 mg cps</b> (200 mg calcio elemento)	Fino a 5 cps/die (1 g/die calcio elemento)	Fino a 4,95
<b>calcio acetato 500 mg cps</b>	Fino a 6 cps/die	Fino a 14,6**
<b>Chelanti del fosforo non a base calcica</b>		
<b>sevelamer cloridrato cpr</b> (800 mg)	3 -15 cpr/die Media: 9 cpr/die	Intervallo: 38-190 Media: 114
<b>sevelamer carbonato cpr</b> (800 mg)	3 -6 cpr/die Media 7,5 cpr/die (6 g/die )	Intervallo: 38-76 Media: 95
<b>sevelamer carbonato buste</b> (2,4 g)	1-2 bs/die Media: 2,5 buste/die (6 g/die)	Intervallo: 67,5-135 Media: 169
<b>lantanio carbonato cpr/buste</b> (500-750-1000 mg )	1,5 g-3 g/die	Intervallo: 126-252
<b>ossi-idrossido sucroferrico cpr</b> (500 mg)	3-6 cpr/die Media: 4,5 cpr/die	Intervallo: 107-214 Media: 161 euro
<b>Vitamina D</b>		
<b>colecalfiferolo (D3) gtt</b> (10.000 UI/ml flac da 10 ml)	10.000-15.000 UI/sett. ciclo di 8 settimane	Intervallo per ciclo: 1,4-2,1
<b>Vitamina D forme mono e bi-idrossilate</b>		
<b>calcifediolo gtt</b> (1,5 mg/10 ml flac)	20-75 mg/die	Intervallo: 1-3,75
<b>calcitriolo cps</b> (0,25-0,5 mcg)	0,5-1 mcg/die	Intervallo: 2,52-5,04
<b>calcitriolo ev</b> (1mcg/ml f)	2-6 mcg/sett	Intervallo: 24-72
<b>Analoghi sintetici della vitamina D</b>		
<b>paracalcitolo cps</b> (1-2 mcg)	<b>Conservativa:</b> 7-14 mcg/sett  <b>Dialisi:</b> 14 -30 mcg/sett (per valori di PTH da 300 a 700pg/ml )	<b>Conservativa:</b> 99-199  <b>Dialisi:</b> 199-367
<b>paracalcitolo ev</b> (ev 5mcg/ml f)	<b>Dialisi:</b> 10 - 30 mcg/sett (valori di PTH da 300 a 700pg/ml )	<b>Dialisi:</b> 124- 372
<b>Calciomimetici</b>		
<b>cinacalcet cpr</b> (30-60-90 mg)	30-90 mg/die	Intervallo: 185,3-513

\*Il costo è stato calcolato per una posologia (min-max) condivisa nel GdL sulla base del prezzo di gara Regionale al netto dell'IVA.

\*\* Costo calcolato sulla base del prezzo offerto ad alcune Aziende sanitarie della Regione E-R.

**Tabella 9** Classe di rimborsabilità SSN, modalità prescrittive e scadenza brevettuale dei farmaci per la prevenzione e la terapia delle alterazioni biochimiche del metabolismo minerale e osseo associate alla MRC.

Farmaco	Classe e regime di fornitura SSN	Aree specialistiche individuate dalla RER	Brevetto scaduto
Chelanti del fosforo			
calcio carbonato cp 500-1250 mg	Integratore	---	--
calcio carbonato cp 1000 mg	A RR	---	SI
calcio acetato cp	Integratore	---	--
sevelamer cloridrato cpr	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	SI
sevelamer carbonato cpr			
sevelamer carbonato buste			
lantanio carbonato cpr/buste			NO
ossi-idrossido sucroferrico cpr	A RRL PT AIFA PHT	Nefrologia, Dialisi	NO
Vitamina D			
calcifediolo gtt	A RR	---	NO
alfacalcidolo cps	A RR	---	NO
colecalfiferolo gtt	A RR	---	SI
calcitriolo cps	A RR	---	SI
calcitriolo fiale	H OSP	---	SI
Analoghi sintetici della vitamina D			
paracalcitolo fiale	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	SI
paracalcitolo cps			
Calciomimetici			
cinacalcet cpr	A PT RER PHT	Nefrologia, Dialisi	NO

## Quesito 4 Qual è il posto in terapia dei chelanti del fosforo?

### Raccomandazione

#### Raccomandazioni del GdL

Nei pazienti con MRC in **fase conservativa o dialitica** ed elevati livelli di fosfatemia:

- **un ridotto apporto** di fosforo attraverso la dieta rappresenta il primo approccio utile.
- **I chelanti del P a base calcica** (calcio acetato o calcio carbonato) rappresentano i **farmaci di 1° scelta** nei pazienti ipo o normo-calcemici.

Il GdL raccomanda un più attento monitoraggio dei parametri biochimici nei pazienti in trattamento con vitamina D nativa forma attiva o il suo analogo sintetico.

Il GdL in accordo con le LG KDIGO 2013 raccomanda un uso prudentiale dei chelanti a base di calcio in presenza delle seguenti condizioni:

- \* rischio cardio-vascolare elevato (>20% a 10 anni secondo le carte italiane del Progetto CUORE);
- \* eleggibilità a trapianto renale, con calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate;
- \* segni laboratoristici di osso adinamico (valori di PTH sierico persistentemente bassi, fosfatasi alcalina bassa).

L'apporto di calcio elemento, comprensivo di dieta e supplementazione, non dovrebbe comunque superare la dose massima di 2 g/die; la quantità aggiunta con l'apporto farmacologico non dovrebbe essere >1-1,5g/die.

I valori di Ca e P plasmatici dovranno essere monitorati almeno ogni 3 mesi.

- **I chelanti del P NON a base calcica** dovrebbero essere riservati ai pazienti che presentano almeno una delle seguenti condizioni:
  - ipercalcemia (in 1° scelta)
  - intolleranza ai chelanti a base calcica
  - mancato raggiungimento del target di fosfatemia con l'apporto di chelanti del P a base calcica alla dose massima consentita.

In assenza di studi di confronto diretto fra i sali di sevelamer e lantanio carbonato, il GdL ritiene che nella maggior parte dei casi, la scelta fra i due farmaci, dovrà avvenire, a parità di tollerabilità, considerando il migliore rapporto costo/beneficio.

Poiché ossi-idrossido sucroferrico ha dimostrato, in un unico studio di confronto con sevelamer, pari efficacia e sicurezza, consentendo l'assunzione di un minor numero di compresse, il GdL lo considera come possibile alternativa nei pazienti con scarsa aderenza terapeutica. Il GdL ribadisce, anche in questo caso, l'opportunità di considerare il rapporto fra i costi e i benefici della terapia.

- **L'associazione fra un chelante a base calcica e un chelante non a base calcica**, pur in assenza di RCT, può essere un'opzione terapeutica nei pazienti che solo con chelanti a base calcica :
  - non raggiungono il target di fosfatemia alle dosi massime efficaci;
  - presentano significativo aumento della calcemia in corso di trattamento con chelanti calcici;
  - non tollerano le dosi massime efficaci dei diversi chelanti.

## I chelanti del fosforo

I chelanti del fosforo si presentano come sali contenenti calcio (calcio carbonato; calcio acetato; calcio acetato + magnesio carbonato) o come chelanti non calcici (sevelamer cloridrato, sevelamer carbonato e lantanio carbonato e il più recente ossi-idrossido sucroferrico). Quest'ultimo è un chelante del fosforo, privo di calcio e a base ferrica, che contiene una miscela di ossi-idrossido di ferro(III) polinucleare (pn- FeOOH), saccarosio e amidi; l'adsorbimento dei fosfati avviene in un ampio range di pH del tratto G-E; si forma un complesso ferro-fosfato che viene eliminato dal tratto G-E, senza indurre un significativo assorbimento di ferro. Tra i prodotti senza calcio si dispone inoltre dell'idrossido di alluminio che dovrebbe essere impiegato solo per brevi periodi [KDIGO 2009], in quanto possibile causa di intossicazione da accumulo di alluminio (osteomalacia, anemia ed encefalopatia dialitica).

**Rispetto alle indicazioni di registrazione** (vedi tabella 7) è utile evidenziare che i chelanti del fosforo a base calcica commercializzati come specialità medicinali e non inclusi nel PTR, sono autorizzati esclusivamente in pazienti in dialisi e hanno un costo maggiore mentre i preparati galenici a base di calcio acetato e carbonato presentano un costo più vantaggioso e una indicazione che ne permette l'uso anche nella fase conservativa.

Fra i chelanti non calcici solo sevelamer e lantanio (sali di carbonato) hanno l'in-

dicazione in fase conservativa quando i valori di P sierico superano 1,78 mmol/l (5,54 mg/dl).

L'efficacia e la sicurezza dei chelanti del P (a base di calcio e senza calcio) è stata valutata principalmente in studi che hanno considerato esiti come la variazione di parametri biochimici (P, PTH e CaxP) ed esiti di sicurezza (frequenza di ipercalcemia ed eventi gastrointestinali) in una popolazione prevalente in emodialisi; sono pochi gli studi che hanno valutato esiti clinici rilevanti con risultati non coerenti fra loro.

Alla luce di tale osservazione il GdL ha deciso di descrivere:

- la revisione sistematica di Navaneethan che ha considerato tre gruppi di RCT fra i quali uno di confronto diretto fra chelanti del P a base di calcio (calcio acetato e calcio carbonato) in pazienti **prevalentemente in emodialisi** [Navaneethan SD 2009];
- la revisione sistematica di Jamal che ha considerato studi di confronto diretto fra chelanti del P a base di calcio e chelanti non a base di calcio in pazienti **prevalentemente in emodialisi** [Jamal SA 2013];
- lo studio registrativo in aperto che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ossi-idrossido sucroferrico a confronto con sevelamer carbonato in pazienti in **emodialisi e dialisi peritoneale** [Floege J 2014] e la sua estensione a 52 settimane [Floege J 2015];
- due piccoli studi a supporto dell'esten-

sione d'indicazione terapeutica per chelanti del fosforo non a base calcica (lantanio e sevelamer carbonato) in pazienti in **fase conservativa**.

### **Studi su chelanti del fosforo non a base calcica a supporto dell'uso in fase conservativa**

#### **Lantanio carbonato**

Si tratta di un RCT di fase II, randomizzato, in doppio cieco, di confronto verso placebo (2:1) condotto in pazienti (n=121) con MRC stadi da 3 a 5 (mediamente 77% stadio 4 e 15,4% stadio 3), con iperfosfatemia (media P=1,73 mmol/l pari a 5,33 mg/dl). In media il 79% dei pazienti era naive al trattamento con chelanti del P e aveva valori medi di PTH di 181,4 pg/ml [Sprague SM 2009].

Solo 71 pazienti (43 nel gruppo trattato con lantanio e 28 nel gruppo placebo) hanno completato lo studio. **L'esito primario** valutato era la percentuale dei pazienti con una concentrazione sierica di fosforo  $\leq 4,6$  mg/dl dopo 8 settimane. Fra gli esiti secondari sono stati valutati: le variazioni, rispetto al basale dei livelli sierici di fosforo, del PTH e il prodotto Ca x P, la sicurezza e la tollerabilità rispetto al placebo.

#### **Risultati (efficacia e sicurezza)**

L'esito primario è stato raggiunto nel 45% dei pazienti trattati con lantanio e nel 27% del gruppo placebo ma tale differenza non era statisticamente significativa. Differenze statisticamente significative sono state osservate per la variazione

sierica del fosforo sierico e del PTH (esiti secondari). Il profilo di sicurezza e tollerabilità di lantanio carbonato è risultato sovrapponibile tra i due gruppi. Le reazioni avverse più frequentemente osservate sono state nausea e vomito rispettivamente 9% e 6,4% con lantanio e 9,8% e 2,4% con placebo.

#### **Sevelamer carbonato**

Si tratta di un piccolo RCT registrativo di fase III, in aperto, multicentrico, ad un solo braccio che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una dose titolata di sevelamer carbonato (da 4,8 a 12 g in tre somministrazioni/die) nei confronti del placebo in pazienti in fase conservativa (stadi da 4 a 5) [Ketteler M 2008]. Per i pazienti già in trattamento con chelanti del P era prevista una fase di wash-out di 2 settimane.

I pazienti arruolati nell'RCT (n=49) erano per il 35% in CKD 4 e per il 65% in stadio 5; il 49% dei pazienti era in terapia con vitamina D e la dose media assunta di sevelamer carbonato era di 5,5 g/die. I pazienti avevano valori sierici medi: P=2.01 mmol/l (pari a 6,22 mg/dl) e PTH= 340 pg/ml.

**L'esito primario** ha valutato la variazione, rispetto al basale dei livelli sierici di fosforo alla 56° giornata di terapia.

Fra gli esiti secondari, oltre alla sicurezza sono stati valutati: il prodotto calcio-fosforo, il profilo lipidico sierico e la percentuale di soggetti con P sierico compreso tra 0,86 mmol/l e 1,47 mmol/l (pari a 2,66 e 4,55 mg/dl).



### **Risultati (efficacia).**

41 su 49 pazienti hanno completato lo studio e alla 56° giornata si è osservata una variazione dal baseline statisticamente significativa di P sierico di  $-0,45\text{mmol/l}$  ( $1,4\text{ mg/dl}$ ) (IC 95% [ $-0,55/-0,35$ ]).

Rispetto agli esiti secondari il prodotto CaxP e il colesterolo LDL sono diminuiti significativamente mentre solo il 50% dei pazienti ha raggiunto l'intervallo di fosforo sierico prestabilito.

### **Risultati (sicurezza)**

Il profilo di sicurezza osservato per sevelamer carbonato è risultato sovrapponibile a quello del sale di cloridrato e non differisce nei due setting assistenziali (predialisi, dialisi). I più frequenti eventi avversi osservati durante la terapia con sevelamer carbonato erano di tipo gastro-intestinale (nausea vomito, diarrea, dolore addominale, stipsi), infezioni delle vie urinarie, spasmi muscolari, alterazioni del funzionamento o complicazioni delle fistole artero-venose.

Il CHMP di EMA, nel dossier registrativo del farmaco, pur riconoscendo i diversi limiti di questo RCT (campione molto piccolo per poter supportare l'utilizzo nell'elevato numero di pz non in dialisi e assenza di un braccio di controllo attivo), esprime parere favorevole all'uso di sevelamer carbonato in predialisi in pz con livelli di  $P \geq 1,78\text{ mmol/l}$  ( $5,54\text{ mg/dl}$ ). A supporto di tale decisione il CHMP ha espresso le seguenti motivazioni: le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati (CKD 4 e 5), la riduzione assoluta del P

sierico, la percentuale di pazienti che hanno risposto a sevelamer carbonato, il tipo e la frequenza di eventi avversi, è simile a quella osservata negli RCT che hanno valutato l'efficacia di sevelamer cloridrato e carbonato in pazienti sottoposti a dialisi [EMA EPAR sevelamer carbonato marzo 2009].

**Il GdL sulla base delle prove disponibili**, in assenza di studi di confronto diretto fra i sali di sevelamer e il lantanio carbonato, ritiene che nella fase conservativa, la scelta fra i due farmaci, dovrà avvenire, a parità di tollerabilità, considerando il migliore rapporto costo/beneficio.

**Confronti diretti fra chelanti del P a base di calcio (pazienti prevalentemente in dialisi)**

### **Revisione sistematica [Navaneethan SD 2009]**

La revisione sistematica ha valutato benefici e rischi del trattamento con chelanti del fosforo in pazienti con MRC prevalentemente in dialisi, selezionando 3 gruppi differenti di studi (40 RCT o quasi RCT; 6.404 pazienti di cui solo 2 RCT in fase conservativa). I principali esiti valutati erano: la mortalità per tutte le cause, la frequenza di ipercalcemia, gli eventi avversi gastro-intestinali e la variazione di parametri biochimici come P, Ca e PTH.

Di seguito sono descritti i risultati di:

1. 7 RCT (n=307 paz.) di **confronto diretto fra sali di calcio acetato e carbonato**;



2. 10 RCT (n=3.079 paz.) di confronto diretto fra sevelamer e sali di calcio acetato o carbonato;
3. 10 RCT (n=2.239 paz.) di confronto diretto lantanio carbonato verso i sali di calcio carbonato.

**Il primo gruppo di studi** che ha confrontato direttamente i chelanti del P a base calcica (calcio carbonato e di calcio acetato), era rappresentato da 7 RCT o quasi RCT (n=307 paz.) di breve durata (follow up max 6 mesi); solo 2 RCT (n=46 paz.) hanno incluso pazienti in fase conservativa.

Gli esiti di efficacia e sicurezza valutati in questi studi erano: la mortalità per tutte le cause (2RCT), la fosfatemia, la calcemia, il prodotto  $Ca \times P$ , i valori sierici di bicarbonato e PTH, l'ipercalcemia (2 RCT) e la tossicità gastrointestinale (3 RCT).

### **Risultati (efficacia e sicurezza)**

Per nessuno degli esiti sopra riportati sono state osservate differenze statisticamente significative fra calcio acetato e calcio carbonato.

**I risultati osservati negli altri due gruppi di RCT di confronto diretto** sono così sintetizzati:

- **mortalità per tutte le cause** (10 RCT, 3.079 paz.): non si è osservata nessuna differenza statisticamente significativa fra sali di calcio e sevelamer [RR 0,73; IC 95% 0,46-1,16]; l'unico studio di confronto diretto fra lantanio e sali di calcio non ha riportato alcun esito;
- **ipercalcemia**: si è osservata una

frequenza di ipercalcemia significativamente minore sia per sevelamer (10 RCT) [RR 0,47; IC 95% 0,36-0,62] sia per lantanio (3 RCT) [RR 0,08; IC 95% 0,02-0,32] rispetto ai sali di calcio;

- **reazioni avverse GI**: maggior frequenza di reazioni avverse GI con sevelamer vs sali di calcio (5 RCT) [RR 1,39; IC95% 1,04-1,87]; nessuna differenza statisticamente significativa fra sali di calcio e lantanio;
- **Pi**: in 3 RCT (n=3.012 paz.) sevelamer ha mostrato valori sierici di P superiori al limite della significatività statistica rispetto ai sali di calcio [RR 0,21; IC 95% 0,01-0,41]
- **PTH**: in 3 RCT (n=2.622 paz.) sevelamer ha mostrato valori sierici di PTH superiori in modo statisticamente significativo rispetto ai sali di calcio [RR 55,57; IC 95% 26,69-84,45]; nessuna differenza statisticamente significativa fra sali di calcio e lantanio.

### **Commento alla revisione**

I limiti della revisione, rappresentati dall'eterogeneità e dalla bassa qualità metodologica (validità interna degli studi inclusi nella revisione), dal breve periodo di osservazione dei pazienti, **non permettono di definire in modo conclusivo il posto in terapia del calcio carbonato rispetto a calcio acetato sugli esiti considerati.**

Può essere utile inoltre precisare che le caratteristiche chimiche che differenzia-

no il calcio acetato dal calcio carbonato (maggiore potere chelante, solubilità sia in ambiente acido che basico) e che, a parità di efficacia chelante, consentono una riduzione della dose per il sale di acetato, non comportano, di fatto, un reale vantaggio clinico in quanto non è stata osservata una diversa incidenza di ipercalcemia fra i due sali [Moriniere P 1992].

**Il GdL sulla base delle prove di efficacia** esaminate che non evidenziano la superiorità dell'uno rispetto all'altro sale di calcio, ritiene che per il miglior rapporto costo/efficacia sia sufficiente la disponibilità dei preparati galenici di entrambi i sali di calcio (acetato e carbonato), per una più appropriata gestione dei pazienti sia in fase conservativa che in dialisi.

**Confronti diretti fra chelanti del P a base di calcio vs chelanti non a base di calcio sevelamer e lantanio carbonato (pazienti prevalentemente in dialisi).**

**Revisione sistematica [Jamal SA 2013]**

Sono diversi gli studi che hanno valutato chelanti del P a base di calcio rispetto a chelanti non a base calcica su esiti clinici rilevanti, tuttavia i loro risultati sono discordanti.

Le revisioni sistematiche più recenti che hanno valutato l'efficacia di chelanti del P a base calcica e non, **in pazienti prevalentemente in emodialisi**, su esiti clini-

ci rilevanti è quella di Jamal SA 2013. Si tratta di un aggiornamento della revisione pubblicata nel 2009 [Jamal SA 2009] che, pur con alcuni limiti e sulla base dei risultati di 8 RCT (2.873 paz.) non aveva osservato una differenza significativa sulla riduzione della mortalità per tutte le cause fra chelanti del P a base di calcio (calcio acetato e carbonato) ed i più recenti chelanti sevelamer e lantanio carbonato.

**Nell'aggiornamento** [Jamal SA 2013] ai 10 studi in aperto inclusi nella precedente revisione sono stati aggiunti 8 nuovi studi (2 osservazionali di coorte, uno trasversale e 5 RCT, di cui uno in cieco e gli altri 4 in aperto) .

Per ogni classe di chelanti del P l'esito **primario**, mortalità per tutte le cause, è stato valutato in base al disegno degli studi inclusi nella revisione (RCT/non RCT), alla durata del follow-up (6, 12, 18,24,36,42 mesi) e del setting assistenziale considerato (dialisi e pre-dialisi).

Fra gli **esiti secondari** valutati erano: gli eventi CV fatali e non fatali (IMA, ictus e morte improvvisa), calcificazioni vascolari.

**Risultati (efficacia)**

**Mortalità per tutte le cause**

L'analisi che ha valutato le due classi di chelanti in base al disegno dello studio ha osservato una riduzione statisticamente significativa della mortalità per tutte le cause a favore dei chelanti non calcici del 13% [RR 0,87; IC 95% 0,77-0,97] quando l'analisi ha considerato in-

sieme gli RCT e non RCT e del 22% [RR 0,78; IC 95% 0,61-0,98] con l'analisi dei soli RCT (n= 11/4.622 paz.).

Anche la valutazione eseguita in **base alla durata del follow-up**, ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità pari al 14% [RR 0,86; IC 95% 0,76-0,96] ma solo nei 5 RCT con follow up a 24 mesi.

L'analisi **in base allo stato di MRC** (dialisi e fase conservativa) conferma una riduzione statisticamente significativa di mortalità a favore dei chelanti a base non calcica [RR 0,87; IC 95% 0,77-0,97] solo se i due setting assistenziali sono considerati insieme.

Rispetto alla **riduzione degli eventi CV fatali e non fatali (esiti secondari)**, nessun dato è stato aggiunto dai nuovi 8 studi inclusi nell'aggiornamento della revisione del 2009 e si è osservata la stessa stima della pubblicazione precedente (2 RCT): nessuna differenza significativa fra chelanti de P a base calcica e non calcica [RR 0,85; IC 95% 0,35-2,03];

Infine si è osservata un differenza nella riduzione delle **calcificazioni vascolari** (esito secondario, valutato come variazione media dell'Agatston score) a favore dei chelanti non calcici che ha raggiunto la significatività statistica solo quando l'esito è stato valutato al tempo di follow-up più lungo di ogni studio.

#### **Commento alla revisione.**

L'aggiornamento della revisione di Jamal 2009 conferma che in pazienti con MRC, i chelanti del fosforo non contenenti calcio

sono associati ad una diminuzione del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto ai chelanti del fosforo contenenti calcio.

Degli 11 studi inclusi nella revisione, dieci confrontavano i chelanti a base calcica con sevelamer (3.268 paz.) e solo un RCT con lantanio [Wilson R 2009]; quest'ultimo studio di più ampie dimensioni rispetto agli altri (1.354 paz.) ha avuto un peso importante sui risultati osservati. Questa revisione pur caratterizzata da un'ampia strategia di ricerca e dalla numerosità della popolazione studiata, **non permette di chiarire:**

- se la mortalità differisce in base al tipo di chelante del P non contenente calcio;
- il ruolo delle due classi di chelanti nel ridurre la mortalità per tutte le cause in pazienti in fase conservativa (solo 2 RCT);
- il ruolo di sevelamer rispetto a lantanio carbonato o dei diversi sali fra di loro [sevelamer cloridrato vs sevelamer carbonato (1RCT) vs lantanio carbonato (1RCT)];
- il ruolo dei chelanti di associazione (sali di calcio e magnesio carbonato) in quanto non inclusi nella revisione;
- le differenze rispetto alla sicurezza fra chelanti con e senza sali di calcio.

**Studio registrativo di confronto diretto fra chelante del fosforo a base ferrica e sevelamer carbonato in pazienti in emodialisi e dialisi peritoneale e sua estensione.**

### Ossi-idrossido sucroferrico (PA21)

E' stato studiato in un RCT multicentrico in aperto (n=1.041 paz) verso sevelamer carbonato con lo scopo di valutare:

- l'efficacia e la sicurezza di PA21 rispetto al controllo attivo (Fase 1 dello studio),
- l'efficacia della dose di PA21 di 1,5g/die (dose di mantenimento della 1° fase dello studio) rispetto alla dose più bassa di 250 mg/die (Fase 2 dello studio),

nel trattamento dell'iperfosforemia in pazienti sottoposti ad emodialisi e dialisi peritoneale [Floege J 2014].

I criteri di eleggibilità della Fase 1, pre-screening, prevedevano: età  $\geq 18$  aa, storia di iperfosfatemia trattata con dosi stabili di chelanti del fosforo da almeno 1 mese, emodialisi (HD) di mantenimento (3 vv/sett) o dialisi peritoneale (PD) da almeno 3 mesi e una fosfatemia  $\geq 1,94$  mmol/l durante il periodo di washout da altra terapia chelante (2-4 sett.).

I principali criteri di esclusione dallo studio erano: i-PHT  $> 800$  ng/l (88 pmol/l), storia paratiroidectomia, disturbi GI o epatici, chirurgia maggiore GI o ferritina sierica  $> 4.494$  pmol/l, paz. in PD con una storia di peritonite nei 3 mesi precedenti o  $\geq 3$  episodi negli ultimi 12 mesi, paz. in terapia con chelanti del P non calcici con ipercalcemia (calcio sierico totale  $> 2,60$  mmol/l) o pz con ipocalcemia (calcio sierico totale  $< 1,9$  mmol/l).

La popolazione al baseline era così rappresentata: età media 56 aa, 76,8% di-

razza bianca, peso medio: 83 Kg, il 92% dei pazienti era in HD (in media da 4 aa) e l'8% in PD; in precedenza il 65% dei pazienti era in trattamento con chelanti del P calcici e il 38% con sevelamer.

Per poter accedere alla Fase 2 dello studio i pazienti (n= 99) dovevano aver completato la fase 1 con il farmaco in studio, essere in trattamento emodialitico e avere una fosfatemia sotto controllo alla 20° settimana ( $P < 1,78$  mmol/L).

I pazienti eleggibili sono stati poi randomizzati (2:1) a dosi titolate di PA21 500 mg (da 2 a max 6 cpr/die) e sevelamer 800 mg (da 3 a max 18 cpr/die).

**L'esito primario** dello studio era quello di valutare:

- la riduzione dei livelli di P dal baseline ottenuta con PA21 alla dose di 1,5 g/die (MD) e ad una dose più bassa di 250 mg/die (LD) a partire dalla 24° settimana fino alla 27° settimana (ipotesi di superiorità);

Come esito secondario è stata inoltre considerata la riduzione dei valori di fosfatemia dal baseline rispetto al controllo attivo (sevelamer carbonato), alla 12 settimana (ipotesi di non inferiorità, margine di 0,19 mmol/l pari a 0,6 mg/dl).

La sicurezza del chelante a base ferrica è stata valutata a 24 settimane.

### Risultati (efficacia)

A partire dalla 24° settimana alla 27° settimana PA21 somministrato alla dose di 1,5 g/die (DM) ha mostrato di essere superiore al dosaggio di 250 mg/die (PM) nel mantenere la riduzione di fosfatemia

raggiunta nella Fase 1 dello studio (esito primario), (Diff.<sub>LD vs MD</sub>=1,68 mg/dl [IC95% 1,16- 2,21])

Alla 12 settimana PA21 ha dimostrato di essere non inferiore a sevelamer carbonato sullo stesso esito (Diff. PA21 vs sevelamer= 0,26mg/dl (limite superiore IC97,5%: 0,46 mg/dl).

L'EPAR di EMA descrive inoltre che, alla 12° settimana, la percentuale di pazienti con fosfatemia entro il range KDOQI (3,5 - 5,5 mg/dL) è risultata numericamente e statisticamente superiore per sevelamer rispetto a PA21, ma tale differenza si annullava dopo 24 settimane di terapia [EMA EPAR ossi- idrossi sucroferico giugno 2014]

In media i pazienti hanno assunto 3 compresse/die nel gruppo PA21 e 8 compresse/die nel gruppo sevelamer carbonato.

### **Risultati** (sicurezza)

Gli eventi avversi si sono verificati in numero maggiore di pazienti nel gruppo PA21; in particolare di natura gastrointestinale che comunque tendevano a ridursi nel tempo. Tuttavia è necessario considerare che più del 30% dei pazienti al baseline assumeva sevelamer e questo può aver influenzato questi risultati.

E' stato poi effettuato uno **studio di estensione** (altre 28 settimane) dell'RCT sopra descritto che ha incluso tutti i pazienti dello studio registrativo tranne quelli re-randomizzati a PA21 LD; altri criteri di esclusione erano: paz. ipercalcemici (calcemia >2,75 mmol/l), ALT/GOT>3 volte il limite superiore del range

normale, ferritina sierica>4494 pmol/l [Floege J 2015] .

Anche in questo RCT l'esito valutato alla 52° settimana era la variazione della fosfatemia dal baseline con PA21 e sevelamer. Sono stati valutati inoltre esiti di sicurezza (eventi avversi, concentrazioni di ferro e parametri biochimici) e l'aderenza al trattamento.

### **Risultati** (efficacia e sicurezza)

Il profilo di efficacia e sicurezza è stato confermato a 52 settimane di esposizione al farmaco. Inoltre, prendendo come riferimento il range del P secondo le LG KDOQI (1,13-1,78 mmol/l), il 60% di pazienti trattati con PA21 e il 62% con sevelamer stavano sotto il limite di 1,78 mmol/l alla 52 sett.

Il NICE, in un documento di riassunto delle evidenze disponibili per il chelante a base ferrica, prende in considerazione i punti di forza e i limiti di questo nuovo farmaco (l'uso di esiti surrogati, il disegno dello studio, ed alcuni possibili bias tra cui il precedente uso di sevelamer in un terzo dei pazienti). Il NICE conclude ritenendo necessario valutare il posto in terapia di questo nuovo trattamento, al fine di aggiornare le linee guida antecedenti la commercializzazione di questo nuovo prodotto [NICE ESNM51 2015].

### **Commenti e motivazioni del GdL**

Nei pazienti con MRC in fase conservativa o dialitica ed elevati livelli di fosfatemia il primo intervento da considerare è rappresentato dalla riduzione dell'apporto di fosforo attraverso la dieta da sola o in

combinazione con l'uso di chelanti del fosforo [KDIGO 2012].

Dopo l'analisi delle principali evidenze disponibili a supporto dell'uso di questa classe di farmaci nel trattamento dell'iperfosfatemia in pazienti con MRC, **il GdL concorda nel ritenere che tutti i chelanti del fosforo (con o senza calcio) siano parimenti efficaci nell'abbassare i livelli ematici di fosforo sia in fase conservativa sia in quella dialitica** [KDOQI 2003].

Nei pazienti con MRC, iperfosfatemia, normo e ipocalcemici le prove disponibili non permettono di definire il limite massimo di calcio elemento che può essere introdotto in aggiunta alla dieta attraverso i chelanti del P a base calcica senza indurre un peggioramento del quadro cardiovascolare del paziente. Le LG KDIGO 2009 suggeriscono di non superare 1-1,5 g/die di calcio elemento considerando un apporto comprensivo fra dieta e supplementazione equivalente a massimo 2 g di calcio al giorno.

Alla luce di queste considerazioni, il GdL ritiene che :

- **i chelanti del fosforo a base calcica** rappresentano i farmaci di 1° scelta nei pazienti ipo-normo calcemici, in particolare se non è in corso un trattamento con vitamina D forma attiva o suoi analoghi sintetici. Il GdL raccomanda un più attento monitoraggio dei parametri biochimici nel caso sia necessario intraprendere un concomitante trattamento con vitamina D forma attiva o con un

suo analogo sintetico, in quanto tale associazione rappresenta un ulteriore rischio di ipercalcemia.

- In accordo con le LG KDIGO 2013, il GdL suggerisce di usare con prudenza i chelanti a base di calcio in presenza delle seguenti situazioni cliniche:
  - condizioni di rischio cardiovascolare elevato (>20% a 10 anni secondo le carte italiane del Progetto CUORE) [Donfrancesco C 2010];
  - paziente eleggibile a trapianto renale, con calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate;
  - segni laboratoristici di osso adinamico (valori di PTH sierico persistentemente bassi, fosfatasi alcalina bassa).

I valori di Ca e P plasmatici dovranno essere monitorati almeno ogni 3 mesi.

- **i chelanti del P NON a base calcica** dovrebbero essere riservati ai pazienti:
  - ipercalcemici (in 1° scelta) **oppure**
  - intolleranti ai chelanti a base calcica **oppure**
  - che non raggiungono il target di fosfatemia con l'apporto di chelanti del P a base calcica alla dose massima consentita.

In assenza di studi di confronto diretto fra i sali di sevelamer e lantanio carbonato, il GdL ritiene che nella maggior parte dei casi, la scelta fra i due farmaci, dovrà avvenire, a parità di tollerabilità, considerando il migliore rapporto costo/beneficio.

Nell'unico studio di confronto diretto con sevelamer carbonato, ossi-idrossi sucroferrico ha dimostrato pari efficacia e sicurezza consentendo l'assunzione di un minor numero di compresse.

In assenza di dati clinici sul lungo termine, il GdL considera ossi-idrossi sucroferrico come possibile alternativa nei pazienti con scarsa aderenza terapeutica. Il GdL ribadisce, anche in questo caso, l'opportunità di considerare il rapporto fra i costi e i benefici della terapia.

- sono scarse le evidenze che hanno valutato l'efficacia di terapie di associazione fra chelanti a base calcica e non a base calcica rispetto ad una monoterapia.

Tuttavia **il GdL concorda nel ritenere che la terapia di associazione** rappresenti la scelta terapeutica più indicata in una delle seguenti condizioni, nei pazienti che:

- non raggiungono il target di fosfate-mia alle dosi massime efficaci di chelanti calcici;
- presentano significativo aumento della calcemia in corso di trattamento con chelanti calcici; non tollerano le dosi massime efficaci dei diversi chelanti.



## Chelanti del fosforo

### Sintesi delle evidenze

Tutti i chelanti del fosforo (a base calcica e non) risultano parimenti efficaci nell'abbassare i livelli sierici di fosfato. Pochi studi hanno valutato l'efficacia dei chelanti del P (a base di calcio e non) in pazienti in fase conservativa su esiti clinici rilevanti.

#### **Confronti diretti fra chelanti del P a base di Ca (calcio acetato e calcio carbonato).**

La revisione degli studi di confronto diretto non ha evidenziato differenze statisticamente significative fra calcio acetato e calcio carbonato riguardo alla mortalità per tutte le cause così come per l'incidenza di ipercalcemia, tossicità GI e parametri biochimici [Navaneethan SD 2009].

#### **Chelanti del P a base di Ca vs chelanti non a base di Ca (sali di sevelamer e lantanio carbonato).**

Diversi studi hanno confrontato in modo diretto i chelanti del P a base di Ca con i chelanti non a base di Ca su esiti clinici rilevanti **con risultati discordanti**. Le revisioni più recenti della letteratura [Navaneethan SD 2009 e Jamal SA 2013], pur con alcuni limiti di validità interna degli studi inclusi, mostrano:

- **una frequenza di ipercalcemia significativamente minore per sevelamer e lantanio** rispetto ai sali di calcio; **una frequenza di reazioni avverse GI significativamente maggiore con sevelamer rispetto ai sali di calcio**; [Navaneethan SD 2009];
- risultati non coerenti fra le due revisioni sulla **mortalità per tutte le cause: nessuna differenza statisticamente significativa** fra chelanti a base di Ca e non calcici [Navaneethan SD 2009]; **una riduzione statisticamente significativa della mortalità per tutte le cause (RR -13% considerando RCT e non RCT; RR -22% considerando solo gli RCT) a favore dei chelanti non calcici** rispetto ai pazienti trattati con chelanti del fosforo a base calcica ma solo se i due setting assistenziali (diali e pre-dialisi) venivano considerati insieme.

#### **Confronti diretti fra chelanti del P non a base calcica (sali di sevelamer vs lantanio carbonato).**

Non sono disponibili RCT di confronto diretto fra i sali di sevelamer e lantanio carbonato su esiti clinici rilevanti. I due medicinali presentano un diverso profilo di sicurezza, in particolare per lantanio i dati di sicurezza a lungo termine sono più limitati, per sevelamer sono necessarie dosi elevate per ottenere un controllo della fosfatemia e ciò può ridurre la compliance.

#### **Confronti diretti fra chelanti del P non a base calcica (ossi-idrossido sucroferrico vs sevelamer)**

Il chelante del fosforo a base ferrica, ossi-idrossido sucroferrico (PA21) si è confrontato con sevelamer carbonato in un unico RCT dimostrando di essere non inferiore al controllo attivo sulla riduzione di fosfatemia nei pazienti iperfosforemici in emodialisi e dialisi peritoneale.

Il farmaco presenta un buon profilo di tollerabilità e rispetto agli altri chelanti non a base calcica richiede un minor numero di compresse da assumere nella giornata.



## Quesito 5

## Qual è il posto in terapia dei preparati a base di vitamina D ?

### Raccomandazione

#### Raccomandazioni del GdL

1. Nei pazienti con MRC **in fase conservativa** (stadi 3a - 5), con carenza di vitamina D [(25(OH)D <30 ng/ml], e assenza di significative alterazione dei livelli di PTH, Ca e P **la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferolo)** rappresenta il trattamento di **prima scelta**.  
(La somministrazione potrà avvalersi dello schema posologico proposto nella tabella 10)  
Dovrà essere eseguito un monitoraggio periodico di Ca e P (almeno ogni 6 mesi) ed un controllo dei valori ematici del 25(OH)D con cadenza annuale.
2. Nei pazienti con MRC in **fase conservativa** con livelli di PTH al di sopra dei range di valori definiti dalla UK Renal Association 5° ed. (*vedi tabella 4*), nonostante la supplementazione di vitamina D nativa e/o di chelanti del P:
  - **vit D nativa forma attiva o analoghi sintetici** (calcitriolo, alfacalcidolo, paracalcitolo) dovrebbero sostituire/integrare la supplementazione con vitamina D nativa. Dovrà essere eseguito un monitoraggio periodico di Ca e P (almeno ogni 3 mesi) e, nella fase iniziale del trattamento, un monitoraggio del PTH almeno dopo 3 mesi.

Il GdL pur in assenza di RCT di confronto diretto o verso placebo su esiti clinici rilevanti a supporto di un uso in prima linea degli analoghi sintetici (paracalcitolo) della vitamina D, ritiene prudente limitare, in base al giudizio clinico, l'uso di vitamina D nativa forma attiva e anticipare l'uso dell'analogo sintetico in presenza delle seguenti situazioni cliniche:

  - calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate in pazienti candidabili a trapianto renale **oppure**,
  - rischio cardiovascolare >20% a 10 aa secondo le carte italiane del Prog. CUORE.
3. Nei pazienti con MRC **in dialisi** (stadio 5d) con livelli di PTH elevati (> 300pg/ml):
  - l'uso della **vitamina D forma attiva o di analoghi sintetici** è una delle opzioni terapeutiche.

La decisione di somministrare la vitamina D forma attiva o l'analogo sintetico (se il Ca è elevato: indicativamente >9,5 mg/dl) o il calciomimetico, da soli o in combinazione, dovrà essere guidata:

  - dalle concentrazioni plasmatiche di Ca, P e PTH;
  - dalla presenza di calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate in pazienti eleggibili a trapianto renale.

Se Ca e P sono in range dovrebbe essere privilegiato l'uso della vitamina D nativa in forma attiva.

Il GdL raccomanda di non iniziare vitamina D forma attiva o analoghi sintetici con valori di Ca >10,4 mg/dl e P >5,3 mg/dl

**I valori di Ca e P plasmatici dovranno essere monitorati** almeno ogni 2 mesi e il PTH almeno ogni 6 mesi.

**Vitamina D nativa (colecalfiferolo D<sub>3</sub>, ergocalciferolo D<sub>2</sub>, calcifediolo), le sue forme attive (calcitriolo e alfacalcidolo), gli analoghi sintetici (paracalcitolo)**

Basse concentrazioni di vitamina D [25(OH)D] sono facilmente riscontrabili in pazienti con MRC (dati di prevalenza descritti nel quesito 1, pag.8) e poiché associate ad elevate concentrazioni di PTH peggiorano l'iperparatiroidismo secondario.

**Supplementazioni di vitamina D nativa in pre-dialisi, dialisi e post trapianto di rene**

Non sono ad oggi disponibili RCT che hanno valutato l'efficacia della vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> su esiti clinicamente rilevanti in pazienti in pre-dialisi, in dialisi e nel post-trapianto.

Le principali prove di efficacia a supporto di una supplementazione di vitamina D negli stadi di MRC da 3 a 5 compresa la dialisi e dopo il trapianto sono disponibili in una revisione sistematica che ha valutato i risultati di studi osservazionali e RCT su esiti biochimici [Kandula P 2011]. L'obiettivo della revisione era di valutare i benefici e la sicurezza di una supplementazione di vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> (ergocalciferolo e colecalfiferolo) in pazienti in terapia conservativa, in dialisi (emodialisi e peritoneale) e dopo il trapianto. Dal 2003 al 2009 sono stati reperiti 22 studi che rispondono ai criteri di inclusione stabiliti dagli autori della revisione; di questi 17 sono studi osservazio-

nali (n=1.239 paz.) e 5 sono piccoli RCT (n=264 paz.).

I principali **esiti biochimici** valutati sono stati le variazioni dal basale delle concentrazioni ematiche di:

- 25(OH)D(ng/ml),
- iPTH (pg/ml),
- Calcio (mg/dl)
- Fosforo (mg/dl)

Gli **esiti di sicurezza** valutati sono l'incidenza di ipercalcemia (definita come concentrazioni ematiche di calcio >10,2 mg/dl) e di iperfosfatemia (definita come valori ematici di P>4,6 mg/dl o secondo quanto definito dagli autori degli studi).

Le **caratteristiche principali** dei pazienti inclusi negli studi erano:

- **concentrazioni al baseline di 25(OH)D < 7 e fino a 23 ng/ml** negli studi osservazionali e da **8 a 24,5 ng/ml** negli RCT;
- supplementazioni di vitamina D in un range **da 4.000/die a 50.000UI/settimana** negli studi osservazionali e **da 20.000UI/settimana a 25.000UI/mese** negli RCT;
- tempo medio di trattamento (circa 6,4 mesi per entrambi i disegni di studio);
- età dei pazienti trattati (dai 61 ai 70 anni).

## **Risultati (esiti biochimici)**

### **Variazioni 25(OH)D**

Dopo integrazione di vitamina D si è osservata una variazione media statisticamente significativa di 24,1 ng/ml [IC 95% 19,6-28,6] per i 17 studi osservazionali (n=1.115 paz.) e di 13,9 ng/ml

[IC 95% 5,6 - 22,4 ] per i 3 RCT (n=71 paz.).

Quando stratificata per il grado di MRC l'analisi ha mostrato un incremento medio nei livelli di 25(OH)D pari a 19.33 ng/ml [IC 95% 13,93 - 24,74] in predialisi e 25.87 ng/ml [IC 95% 19,00 - 32,75] in dialisi.

#### **Variazioni di iPTH (riduzione media).**

Il supplemento di vitamina D ha ridotto significativamente i valori di paratormone in media:

- di **41,7 pg/ml** [IC 95% 55,8 - 27,7] in 16 studi osservazionali (n.=1.099 paz.) con benefici più significativi nei paz. in dialisi rispetto agli altri setting considerati nella revisione;
- di **31,5 pg/ml** [IC 95% -57,0 - 6,1] in 4 RCT (paz.=90)

Quando stratificata per il grado di MRC l'analisi ha mostrato una riduzione media nei livelli di iPTH di -26.24 pg/ml [IC 95% -43,04 / -9,44] in 292 pazienti in predialisi, di -59,49 pg/ml [IC 95% -83,59 / -35,40] in 746 pazienti dializzati e di -32,05 pg/ml [IC 95% -62,18 / -1,93] in 61 trapiantati.

#### **Variazioni dei valori di Ca e P**

I dati provenienti sia dagli studi osserva-

zionali sia dagli RCT non hanno mostrato variazioni statisticamente significative di calcemia e fosfatemia così come non si è osservato un aumento significativo dell'incidenza di ipercalcemia e iperfosfatemia conseguente all'integrazione di vitamina D.

**I limiti della revisione**, evidenziati dagli stessi autori, oltre all'eterogeneità degli studi osservazionali analizzati rispetto alle forme di vitamina D somministrata (colecalfiferolo o ergocalciferolo) e ai valori basali di 25(OH)D e di PTH, sono rappresentati dalla bassa qualità degli RCT inclusi nella revisione, dall'assenza di informazioni sull'efficacia di una integrazione con vitamina D nel lungo periodo e dalla mancanza di valutazioni di esiti clinicamente rilevanti nei vari stadi della MRC. Inoltre la revisione non chiarisce le modalità di supplementazione della vitamina D in termini di dose, via e frequenza di somministrazione.

#### **Schema per la supplementazione con vitamina D nativa.**

Non esistono attualmente raccomandazioni sul miglior schema terapeutico da utilizzare in corso di MRC. Il GdL propone il seguente schema (*tabella 10*) negli stadi di CKD 3-5D [Nigwekar SU 2012].

**Tabella 10** Schema per la supplementazione con vitamina D nativa negli stadi di MRC da 3 a 5d

con valori di 25(OH)D <30 ng/ml	ergocalciferolo orale 50.000 UI/sett. o colecalfiferolo orale 10.000 UI/sett per 8 settimane, seguiti da un nuovo controllo dei livelli di 25(OH)D
con valori di 25(OH)D ancora < 30 ng/ml	ripetere un ciclo di ergocalciferolo orale 50.000 UI/sett o colecalfiferolo orale 15.000 UI/sett per 8 settimane, senza controllare i livelli di 25(OH)D al termine del ciclo
raggiunti valori di 25(OH)D > 30 ng/ml	proseguire con la dose di mantenimento con ergocalciferolo orale 50.000 UI/mese o colecalfiferolo 15.000 UI/mese o 1.000-2.000 UI/die
con valori di 25(OH)D > 100 ng/ml o di calcemia >10.5 mg/dl.	sospendere il trattamento con vitamina D nativa

## **Supplementazioni di forme attive di vitamina D nativa (calcitriolo e alfacalcidolo) e di analoghi sintetici (paracalcitolo)**

### **Pre-dialisi**

Le principali evidenze sull'argomento sono descritte in:

- tre RCT registrativi in cui paracalcitolo viene confrontato con placebo [Coyne D 2006]
- quattro revisioni sistematiche della letteratura (una revisione Cochrane [Palmer SC 2009\_1], una revisione NICE [NICE CG 182 2014], una terza revisione [Lijuan Xu 2013] e una quarta revisione [de Borst MH 2013]).

### **I tre RCT registrativi di paracalcitolo**

Si tratta di **RCT**, multicentrici, in doppio cieco che hanno valutato efficacia e sicurezza di paracalcitolo, verso placebo, in pazienti (n=220) con iperparatiroidismo associato a MRC da oltre due mesi, in stadio 3 e 4; i risultati dei 3 studi sono stati presentati sotto forma di un unico report. [Coyne D 2006].

Gli studi comprendevano 4 fasi: una di screening, una di pretrattamento, una di trattamento (della durata di 24 settimane) e una di follow-up. I criteri d'inclusione prevedevano:

- valori di iPTH  $\geq 120$  pg/ml in tutte le misurazioni e risultati in media di almeno 150 pg/ml in 2 misurazioni consecutive,
- calcemia tra 8,0 e 10,0 mg/dl in 2 misurazioni consecutive,
- fosfatemia pari o inferiore a 5,2 mg/dl

in 2 misurazioni consecutive,

In totale, dei pazienti arruolati, 107 sono stati randomizzati a paracalcitolo orale e 113 a placebo. La fase di trattamento è durata 24 settimane.

Paracalcitolo è stato somministrato secondo 2 modalità:

- 1 volta/die (1 mcg/die se iPTH <500 pg/ml e 2 mcg/die se iPTH > 500 pg/ml);
- 3 volte/settimana in giorni fissi predefiniti (2 mcg se iPTH<500 pg/ml, 4 mcg se iPTH> 500 pg/ml).

In tutti i casi le dosi successive sono state titolate in base ai valori sierici di Ca,P e iPTH.

La dose media settimanale di paracalcitolo è stata simile nei tre studi e pari a  $9,5 \pm 3,8$  mcg, la dose massima settimanale è stata di 37 mcg.

**L'esito primario di efficacia** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano 2 riduzioni consecutive di iPTH di almeno il 30% rispetto al baseline.

**L'esito primario di sicurezza** era rappresentato dalla percentuale di pazienti con ipercalcemia clinicamente rilevante (2 valori consecutivi misurati della calcemia > 10,5 mg/dl).

### **Risultati di efficacia**

Il paracalcitolo è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre i livelli di iPTH: complessivamente, il 91% dei pazienti ha raggiunto l'esito primario di efficacia rispetto al 13% con placebo.

### **Risultati di sicurezza (esito primario)**

Un'ipercalcemia clinicamente rilevante è stata riportata in 2 pazienti trattati con paracalcitolo e in nessun paziente con placebo. La differenza non era statisticamente significativa.

### **La revisione Cochrane**

Si proponeva di valutare gli effetti di un supplemento di una forma attiva di vitamina D (calcitriolo e alfacalcidolo) o di un analogo sintetico (paracalcitolo o doxercalciferolo) su esiti biochimici, ossei, cardiovascolari e di mortalità in pazienti non ancora sottoposti a dialisi [Palmer SC 2009\_1].

Gli autori concludono che i dati disponibili (16 RCT, n=894 paz.) dimostrano che una integrazione con vitamina D attiva o con analoghi sintetici, rispetto a placebo, riduce significativamente le concentrazioni ematiche di PTH [(-49.3 pg/ml (-5.6 pmol/ml))]. Tuttavia il reale beneficio clinico di tale riduzione rimane poco definito in quanto si è associato a un aumento dei valori sierici di calcio e fosforo.

I dati analizzati non erano sufficienti per definire l'efficacia di vitamina D e dei suoi analoghi sintetici sugli esiti clinicamente rilevanti definiti dal disegno della revisione, né hanno permesso di stabilire il reale valore aggiunto di paracalcitolo e doxercalciferolo rispetto ai prodotti di più vecchia generazione

### **La revisione NICE**

Appositamente prodotta per l'aggiornamento della Linea-Guida NICE sulla gestione della terapia della MRC [NICE CG

182 2014], ha valutato sia le forme attive della vitamina D sia gli analoghi sintetici. Sono stati considerati i principali data base (MEDLINE, EMBASE, Cinhal e The Cochrane Library) e la ricerca bibliografica è estesa fino a novembre 2013.

Non tutti i 16 RCT selezionati nella revisione Cochrane [Palmer SC 2009\_1] sono stati considerati dalla LG NICE (solo 8 su 16) tale scelta è stata motivata dalla breve durata degli studi (inferiore a 6 mesi) e all'arruolamento di pazienti prevalentemente pediatrici.

Gli 8 RCT inclusi dal NICE 2014 erano di piccole dimensioni, di durata non inferiore a 6 mesi e hanno valutato efficacia e sicurezza di derivati attivi della vitamina D (calcitriolo, alfacalcidolo) ed analoghi sintetici (paracalcitolo e doxercalciferolo quest'ultimo non in commercio in Italia) vs placebo su esiti clinici importanti (mortalità, eventi CV, progressione della MRC e ipercalcemia).

### **Risultati (efficacia)**

Considerate le prove di efficacia disponibili, numericamente limitate e di scarsa qualità metodologica, il gruppo di lavoro del NICE ha ritenuto che il beneficio clinico di una supplementazione con vit D (D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>) sia stato dimostrato solo in stati carenziali [(25(OH)D <20 ng/ml] e ha proposto le seguenti raccomandazioni.

Per il trattamento e la prevenzione delle anomalie associate a CKD-MBD:

- **non proporre routinariamente integrazioni di vitamina D;**
- **proporre vitamina D nativa (D<sub>3</sub> o**

**D<sub>2</sub>) in pazienti con MRC e carenza di vitamina D;**

**se la carenza di vitamina D è stata corretta ma persiste una sintomatologia correlata al CKD-MBD:**

- **proporre alfacalcidolo o calcitriolo a pazienti in CKD4 o CKD5;**
- **monitorare i valori di Ca e P dei pazienti che assumo metaboliti attivi della vitamina D.**

**La revisione di Lijuan Xu**

Ha valutato efficacia e sicurezza della vitamina D in tutte le sue forme nei confronti del placebo o nessun trattamento, sulla riduzione della proteinuria e sulla progressione del danno renale in pazienti con MRC **non in dialisi** [Lijuan Xu 2013] .

Inoltre gli stessi esiti sono stati valutati stratificando gli studi in cui erano utilizzati medicinali a base di vitamina D di più recente immissione in commercio (paracalcitolo e altri analoghi non in commercio in Italia) e studi con medicinali a base di vitamina D di commercializzazione meno recente (colecalfiferolo, ergocalciferolo, calcidiolo, calcitriolo).

Sono stati inclusi nella revisione 18 RCT (n=1.836 paz.) con MRC stadi 3-5, in trattamento da 1 a 24 mesi (mediana 6 mesi).

**Esiti valutati:** Proteinuria (6 RCT); progressione del danno renale (12 RCT); ipercalcemia (15 RCT).

**Risultati (efficacia e sicurezza)**

**Proteinuria**

Tutti i prodotti a base di vitamina D han-

no determinato una significativa riduzione della proteinuria rispetto al placebo o a nessun trattamento [RR 2,00; IC 95% 1,42-2,81]. Tale risultato era statisticamente significativo sia per i prodotti a base di vitamina D meno recenti [RR 2,76; IC 95% 1,60 – 4,74] sia per gli analoghi sintetici (**solo 4 RCT**) [RR 1,67; IC 95% 1,22 – 2,29]. Non si è osservata alcuna differenza fra i prodotti di vecchia e di nuova generazione.

**Progressione del danno renale**

Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa rispetto al controllo sulla variazione della VFG e sull'inizio della dialisi sia per i nuovi che per i vecchi prodotti.

**Ipercalcemia**

Rispetto al controllo, il rischio di ipercalcemia era significativamente maggiore per i pazienti in trattamento con vitamina D (qualsiasi prodotto) [RR 4,78; IC 95% 2,20 -10,37]. L'analisi di due studi di confronto diretto non ha mostrato differenze statisticamente significative fra prodotti di vecchia e nuova generazione [RR 1,56; IC 95% 0,27– 9,17].

**Altri eventi valutati (9 RCT, n=1.221 paz.)**

Rispetto al controllo (placebo o nessun trattamento) non si è osservata nessuna differenza statisticamente significativa sui rischi di morte, interruzione precoce della terapia, eventi avversi o eventi avversi gravi.

**Commenti e limiti della revisione**

La somministrazione di vitamina D in pazienti con MRC (stadi da 3 a 5) sembra

ridurre la proteinuria e non influenzare la funzionalità renale.

L'analisi degli RCT inclusi nella revisione non è riuscita a mostrare una superiorità dei prodotti a base di vitamina D di nuova generazione rispetto ai prodotti meno recenti sugli esiti considerati (proteinuria, progressione del danno renale, ipercalcemia). Il numero limitato degli studi inclusi nella revisione, la breve durata degli stessi (non superiore a 2 aa) non permette di trarre conclusioni definitive sul ruolo degli analoghi sintetici della vitamina D rispetto alla vitamina D nativa (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, calcidiolo) e al suo metabolita attivo (calcitriolo).

#### **La revisione de Borst**

Analoghi risultati sono emersi da una quarta e più recente revisione che ha analizzato 6 RCT e valutato l'efficacia di calcitriolo (2 RCT) e paracalcitolo (4 RCT) nel ridurre la proteinuria residua in 688 pazienti con o senza nefropatia diabetica [de Borst MH 2013]. La durata mediana degli studi era di 6 mesi e il 68% dei pazienti era in terapia con un farmaco inibitore del sistema renina-angiotensina.

Si è osservata una riduzione media della proteinuria residua del 16% [IC 95%, da -13% a -18%] nel gruppo trattato con entrambe le forme attive di vitamina D rispetto al placebo o nessun trattamento (+6% [IC 95% da 0% a +12%]). Tale differenza era statisticamente significativa e indipendente dalla presenza di nefropatia diabetica.

### **Supplementazioni di forme attive della vitamina D (calcitriolo e alfacalcidolo) e di analoghi sintetici (paracalcitolo)**

#### **Dialisi**

Le principali evidenze sull'argomento sono descritte in:

- un RCT registrativo che confronta paracalcitolo con placebo [Ross EA 2008]
- una Revisione Cochrane [Palmer SC 2009\_2]

#### **L'RCT registrativo di paracalcitolo**

**Si tratta di un RCT multicentrico**, in doppio cieco, controllato con placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di paracalcitolo orale in pazienti adulti (n= 88) con iperparatiroidismo secondario a IRC sottoposti a emodialisi (62 pazienti) o a dialisi peritoneale (26 pazienti) da almeno 2 mesi [Ross EA 2008].

Lo studio comprendeva 3 fasi: una di screening, una di pretrattamento e una di trattamento. Ai fini dell'ingresso nella fase di trattamento era necessario che i pazienti avessero: livelli di iPTH  $\geq 300$  pcg/ml, livelli sierici di calcio tra 8,0 e 10,5 mg/dl e un prodotto CaxP  $\leq 65$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. La fase di trattamento è durata 12 settimane.

**L'esito primario di efficacia** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano 2 riduzioni consecutive di iPTH di almeno il 30% rispetto al baseline. Gli esiti secondari di efficacia erano rappresentati dalle variazioni assolute e percentuali di iPTH e dei markers di tur-



nover osseo rispetto al baseline.

**L'esito primario di sicurezza** era rappresentato dalla percentuale di pazienti con ipercalcemia clinicamente rilevante ( $\text{Ca} > 11 \text{ mg/dl}$  in almeno 2 misurazioni consecutive dopo l'assunzione della prima dose di farmaco).

### **Risultati (efficacia)**

Il 18% dei pazienti trattati con paracalcitolo e il 22% con placebo ha interrotto prematuramente il trattamento.

Paracalcitolo è risultato significativamente più efficace del placebo nel ridurre i livelli di iPTH, indipendentemente dal tipo di dialisi a cui i pazienti erano sottoposti. Complessivamente, **l'esito primario** è stato raggiunto dall'88% dei pazienti con paracalcitolo vs il 13% con placebo; nei pazienti in emodialisi, le percentuali sono state dell'83% e del 16%, rispettivamente, con paracalcitolo e placebo e nei pazienti in dialisi peritoneale, rispettivamente, del 100% e dello 0%.

Paracalcitolo ha determinato una riduzione statisticamente significativa della percentuale media dei livelli di iPTH rispetto al baseline di -27,8% ( $\Delta$  media -247.2 pg/ml) mentre si è osservato un aumento significativo di +20,4% con placebo (esito secondario di efficacia).

Riduzioni analoghe si sono ottenute anche nei sottogruppi di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale.

I marker biochimici di attività ossea (esito secondario di efficacia) sono risultati mediamente ridotti nei pazienti trattati con paracalcitolo e aumentati nei pazienti che

hanno ricevuto il placebo. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa.

### **Risultati (sicurezza)**

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra paracalcitolo e placebo nella percentuale di pazienti che ha sviluppato ipercalcemia clinicamente rilevante (esito primario di sicurezza) e i livelli sierici di Calcio si sono mantenuti nel range di normalità durante tutta la fase di trattamento per entrambi i gruppi.

### **La revisione Cochrane**

Si proponeva di valutare gli effetti di vitamina D e analoghi su esiti clinici, biochimici e ossei in pazienti con IRC sottoposti a dialisi [Palmer SC 2009\_2] .

Gli studi inclusi riguardavano confronti fra:

- vitamina D e analoghi vs placebo (n=18)
- confronti diretti fra prodotti a base di vitamina D (n=13)
- vitamina D attiva (calcitriolo) vs colecalciferolo (n=2)
- vitamina D attiva (calcitriolo) vs alfacalcidolo (n=3)
- confronti diretti fra analoghi attivi e analoghi sintetici (n=6), di cui uno solo di confronto fra calcitriolo e paracalcitolo.
- confronti diretti di analoghi attivi fra di loro (n=3)
- vitamina D vs calcio (n=1)

Complessivamente la revisione ha incluso



60 RCT o quasi-RCT per un totale di 2.773 pazienti, adulti e pediatrici. Di questi, 6 studi hanno valutato paracalcitolo, di cui 2 nella formulazione orale.

Gli **esiti principali** valutati dalla revisione erano rappresentati da: mortalità (per tutte le cause), frequenza di fratture, sviluppo/risoluzione di dolore osseo o miopatie, frequenza di paratiroidectomie.

Gli **esiti surrogate** valutati comprendevano: la frequenza di riduzione dei livelli di iPTH di almeno il 30% o il 50% rispetto al valore basale, la frequenza di ipercalcemia o iperfosfatemia, la frequenza di interruzione del trattamento per ipercalcemia, i livelli di Ca, P e iPTH al termine del trattamento e gli eventi avversi.

I 2 RCT che hanno valutato il paracalcitolo orale hanno considerato come esito gli effetti sui livelli di iPTH e non esiti clinicamente rilevanti.

In base ai **risultati** della revisione:

- vitamina D e analoghi abbassano significativamente i livelli di iPTH rispetto al placebo, ma causano un incremento della fosfatemia;
- gli analoghi più recenti della vitamina D, tra cui paracalcitolo, riducono i livelli sierici di iPTH ma si associano ad un rischio aumentato di ipercalcemia rispetto al placebo;
- non sono, invece, disponibili dati conclusivi relativamente al rischio di iperfosfatemia;
- mortalità, rischio di fratture e di paratiroidectomia non sembrano essere modificati dall'uso di un analogo rispetto

ad un altro, né dalla scelta di una via di somministrazione rispetto ad un'altra;

- i dati disponibili non sono sufficienti a stabilire come i nuovi composti della vitamina D si pongano rispetto ai vecchi composti (es. calcitriolo o alfacalcidolo) in termini di efficacia o di sicurezza.

### **Commenti e motivazioni del GdL**

Gli studi osservazionali descrivono un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause per valori di 25(OH)D <15 ng/ml; tuttavia non sono ad oggi disponibili RCT che hanno valutato l'efficacia della vitamina D su esiti clinicamente rilevanti in pazienti in pre-dialisi, in dialisi e nel post-trapianto. In caso di valori di 25(OH)D <30 ng/ml (stato carenziale definito dalla UK Renal Association 5° ed (*vedi tabella 5*), il GdL concorda che la vitamina D nativa è il trattamento di prima scelta (*secondo gli schemi proposti nella tabella 10*) quando i valori sierici di Ca, P e PTH non mostrano alterazioni clinicamente rilevanti.

In **fase conservativa, con valori ematici di PTH al di sopra dei range di riferimento** definiti dalla UK Renal Association per ogni stadio della MRC, nonostante la terapia di base (vitamina D nativa e/o chelanti del P), il GdL, raccomanda una sostituzione/integrazione con vit D forma attiva o analoghi sintetici (calcitriolo, alfacalcidolo, paracalcitolo).

**Il GdL pur in assenza di RCT** (confronto diretto o verso placebo) su esiti clinici rilevanti (miglioramento so-

pravvivenza e rallentamento della progressione del danno renale) a supporto di un uso in prima linea di Vitamina D analoghi sintetici (paracalcitolo) in questo setting di pazienti, ritiene prudente limitare, in base al giudizio clinico, l'uso di vitamina D nativa forma attiva e anticipare l'uso dell'analogo sintetico in presenza delle seguenti situazioni cliniche:

- calcificazioni vascolari e/o valvolare documentate in pazienti candidabili a trapianto renale **oppure,**
- rischio cardiovascolare > 20% a 10 anni secondo le carte italiane del Progetto CUORE [Donfrancesco C 2010].

**Nei pazienti con MRC in dialisi** (stadio 5d) con livelli di PTH elevati (> 300 pg/ml) l'uso della **vitamina D forma attiva o di analoghi sintetici** è una delle opzioni terapeutiche.

La decisione di somministrare la vitamina D forma attiva o l'analogo sintetico (se

Ca elevato: indicativamente >9,5 mg/dl) o il calciomimetico, da soli o in combinazione, dovrà essere guidata:

- dalle concentrazioni plasmatiche di Ca e P, considerando anche l'andamento del valore plasmatico del PTH,
- dalla presenza di calcificazioni vascolari e/o valvolari documentate in pazienti candidabili a trapianto renale.

Se Ca e P sono in range dovrebbe essere privilegiato l'uso della vitamina D nativa in forma attiva.

Il GDL raccomanda infine di non iniziare vitamina D forma attiva o con analoghi sintetici con valori di Ca >10,4 mg/dl e P >5,3 mg/dl.

## **Preparati base di vitamina D**

### **Sintesi delle evidenze**

#### **Vitamina D nativa ( $D_2$ e $D_3$ )**

*Non sono ad oggi disponibili RCT che abbiano valutato l'efficacia di supplementazioni di vitamina  $D_2$  e  $D_3$  in pazienti in pre-dialisi, in dialisi e nel post-trapianto su esiti clinicamente rilevanti; le principali evidenze in questo contesto clinico derivano da una revisione sistematiche di studi osservazionali ed RCT su esiti biochimici [Kandula P 2011]. I risultati mostrano un aumento dei valori ematici di 25(OH)D, una riduzione significativa dei valori di PTH in assenza di rilevanti aumenti di calcemia e fosfatemia.*

#### **Forme attive di vitamina D nativa (calcitriolo e alfacalcidolo) e analoghi sintetici (paracalcitolo)**

##### **Pre-dialisi**

*Gli studi registrativi hanno dimostrato che paracalcitolo è più efficace del placebo nel ridurre i livelli di PTH in pazienti con iperparatiroidismo associato a MRC (stadi 3 e 4) da oltre due mesi.*

*Una revisione Cochrane [Palmer SC 2009\_1] ha mostrato che i dati analizzati non erano sufficienti per definire l'efficacia di vitamina D forme attive e dei suoi analoghi sintetici su esiti clinicamente rilevanti e per stabilire il reale valore aggiunto degli analoghi sintetici rispetto ai prodotti di più vecchia generazione. La revisione NICE del 2014 si allinea sostanzialmente alle conclusioni della revisione Cochrane, considerate le prove di efficacia numericamente limitate e di scarsa qualità metodologica propone di ricorrere alla supplementazione con vit D nativa solo in caso di stati carenziali [ $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ] e di riservare le forme attive di vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo) nei pazienti negli stadi CKD4 o CKD5, quando persiste una sintomatologia correlata al CKD-MBD.*

##### **Fase dialitica**

*Negli studi registrativi paracalcitolo ha dimostrato di essere superiore a placebo nel ridurre di almeno il 30% il PTH basale, indipendentemente dal contesto assistenziale dei pazienti (emodialisi e dialisi peritoneale). Non esistono studi su esiti clinicamente rilevanti (mortalità, riduzione di fratture, ecc.) che abbiano valutato il paracalcitolo in tutte le sue formulazioni.*

*La revisione Cochrane [Palmer SC 2009\_2] evidenzia che gli analoghi più recenti della vitamina D, tra cui paracalcitolo riducono i livelli sierici di PTH ma si associano ad un rischio aumentato di ipercalcemia rispetto al placebo, mentre a confronto con la vitamina D forma attiva l'aumento della calcemia risulta più limitato; non permette considerazioni conclusive sul rischio di iperfosfatemia; mortalità, rischio di fratture e di paratiroidectomia non sembrano essere modificati dall'uso di un analogo rispetto ad un altro, né dalla scelta di una via di somministrazione rispetto ad un'altra.*

## Quesito 6 Qual è il posto in terapia dei calciomimetici (cinacalcet) ?

### Raccomandazione

#### Raccomandazioni del GdL

Nei pazienti con MRC in dialisi (stadio 5d) con livelli di PTH persistentemente elevati ( $> 585$  pg/ml) nonostante la terapia ottimale con chelanti del fosforo alle massime dosi tollerate:

- il **cinacalcet può sostituire la vitamina D forma attiva o analoghi sintetici**, in presenza di una delle seguenti condizioni:
  - con valori di P e Ca stabilmente ai limiti superiori del range ( $P > 5,3$  mg/dl e  $Ca > 10,4$  mg/dl secondo le LG della UK Renal association)
  - calcio ampiamente sopra il limite superiore del range indipendentemente dai valori di fosfatemia.

Non iniziare cinacalcet senza vitamina D con valori sierici di  $Ca < 8,1$  mg/dl (vedi raccomandazione quesito 7)

**Nel primo mese di terapia o dopo variazione del dosaggio va posta attenzione all'eventuale comparsa di ipocalcemia; successivamente i valori di Ca e P dovranno essere monitorati almeno ogni 2 mesi e il PTH ogni 3 mesi.**

#### Calciomimetici.

Cinacalcet è l'unico medicinale di questa classe attualmente disponibile in commercio per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario **in pazienti con MRC in terapia dialitica di mantenimento.**

Le principali evidenze a supporto dell'efficacia e sicurezza di cinacalcet in questo setting di pazienti sono rappresentate da:

- **tre RCT registrativi** dove cinacalcet è stato confrontato con placebo su esiti biochimici [Block GA 2004, Lindberg JS 2005];
- **due RCT post-registrativi:**
  - un RCT dove cinacalcet è stato confrontato con placebo su esiti clinici rilevanti [Chertow GM 2012];

- un RCT in aperto che ha confrontato cinacalcet e vitamina D a basse dosi verso vitamina D da sola, a dosaggio flessibile, sulla progressione delle calcificazioni vascolari [Raggi P 2011]
- **due revisioni sistematiche Cochrane** [Strippoli GFM 2006; Palmer SC 2013]

#### Gli RCT registrativi di cinacalcet

**Sono tre RCT** in doppio cieco, con disegno sovrapponibile e di uguale durata (26 settimane) che hanno valutato l'efficacia del cinacalcet (da 30 a 180 mg al giorno) su un totale di 1.136 **pazienti dializzati** con iperparatiroidismo (concentrazioni basali di PTH  $> 300$  pg/ml) secondario a IRC, la maggior parte

dei quali già in trattamento con vitamina D e chelanti del fosforo. I risultati di due di questi studi sono stati presentati sotto forma di un unico report [Block GA 2004].

Per tutti gli RCT **l'esito primario** era raggiungere una concentrazione di iPTH < 250 pg/ml.

Fra gli esiti secondari c'erano:

- la percentuale di pazienti con una riduzione di iPTH  $\geq$  al 30%,
- la percentuale di variazione del prodotto calcio fosforo

### **Risultati di efficacia**

Il gruppo trattato con cinacalcet ha raggiunto l'esito primario in una percentuale significativamente più alta di pazienti rispetto al gruppo placebo rispettivamente nel 43% e 5% nella pubblicazione di Block GA 2004 e nel 39% e 7% nello studio di Lindberg JS 2005

### **Risultati (esiti secondari)**

Nei 2 RCT valutati insieme [Block GA 2004] nel terzo RCT [Lindberg JS 2005] rispettivamente il 64% e il 65% circa dei pazienti trattati con cinacalcet ha ottenuto una riduzione di almeno il 30% dei livelli di iPTH indipendentemente dai valori basali mentre nel gruppo placebo l'esito è stato raggiunto nell'11% e 13% rispettivamente. Inoltre, nei tre studi, cinacalcet ha prodotto riduzioni significative analoghe del prodotto CaxP e dei valori di calcemia e fosfatemia.

### **Risultati di sicurezza**

Gli eventi avversi registrati nei 3 studi con maggiore frequenza sono stati nausea (31% gruppo cinacalcet vs 19% pla-

cebo) e vomito (27% vs 15%); nella maggior parte dei casi sono stati eventi transitori e di gravità moderata. Con cinacalcet si sono verificati anche ipocalcemia (27 pz vs 6 pz) ed eventi convulsivi (11 pz vs 2 pz), nella metà dei casi dovuti a bassi livelli di calcio. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento con cinacalcet a causa degli eventi avversi è stata di circa il 15% vs l'8% del gruppo placebo.

### **Studi post-registrativi**

**Studio EVOLVE** [Chertow GM 2012].

In questo RCT prospettico randomizzato in doppio cieco multicentrico della durata di 64 mesi, 3.883 pazienti (età mediana 55 anni) **dializzati** con iperparatiroidismo secondario da moderato a grave (iPTH medio di 693 pg/ml), valori sierici di Ca=9,8 mg/dl, P=6,5 mg/dl, sono stati assegnati al trattamento con cinacalcet o placebo in aggiunta alla terapia standard ottimale (inclusi chelanti del fosforo e/o vitamina D).

**L'obiettivo primario** era rappresentato da un esito composito del tempo alla comparsa dei seguenti eventi: morte e primo evento cardiovascolare maggiore non fatale (IMA, ospedalizzazione per angina, scompenso cardiaco o evento vascolare periferico); tra gli esiti secondari erano valutate le singole componenti dell'esito primario e la % di pazienti sottoposti a paratiroidectomia.

Il disegno dello studio prevedeva inoltre un'analisi (lag censoring analysis) in cui nei pazienti che avevano interrotto pre-

cocemente il farmaco in studio per trapianto di rene, paratiroidectomia e/o che avevano iniziato ad assumere cinacalcet come farmaco del commercio, l'esito primario venisse valutato a 6 mesi dall'interruzione del trattamento.

### **Risultati di efficacia (esito primario)**

La durata mediana di esposizione al farmaco è stata maggiore nel gruppo con cinacalcet (21,2 mesi) rispetto al gruppo placebo (17,5 mesi). Nell'analisi ITT, l'esito composito non ha raggiunto la significatività statistica: 938/1948 pazienti (48,2%) nel gruppo cinacalcet rispetto a 952/1935 pazienti (49,2%) nel gruppo placebo [HR 0,93%; IC 95% 0,85-1,02]; solo dopo l'aggiustamento dei dati sulla base delle caratteristiche dei pazienti al baseline tale risultato ha raggiunto la significatività statistica: HR 0,88% [IC 95% 0,79-0,97].

Rispetto agli esiti secondari con cinacalcet si è osservata ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di paratiroidectomia [140 paratiroidectomie (7%) nel gruppo cinacalcet rispetto a 278 (14%) nel gruppo placebo, HR 0,44 (IC 95% 0,36-0,54)]; non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i due trattamenti nella frequenza dei singoli componenti dell'esito primario (morte, IMA, ospedalizzazione per angina, scompenso cardiaco o evento vascolare periferico).

### **Risultati lag censoring analysis**

In questa analisi, a 6 mesi dall'interruzione precoce della terapia, dopo 6 mesi

di sospensione si è comunque osservata una riduzione statisticamente significativa dell'esito primario composito nel gruppo randomizzato a cinacalcet (638 eventi) rispetto al gruppo randomizzato a placebo (658 eventi) [HR 0.85; IC 95% 0,76-0,95].

### **Risultati di sicurezza**

Gli effetti avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 18,1% dei pazienti nel gruppo cinacalcet vs il 13% nel gruppo placebo. L'ipocalcemia è stata 7 volte più frequente nei pazienti che ricevevano cinacalcet e gli eventi avversi gastrointestinali sono stati il doppio rispetto al placebo.

Lo studio di ampie dimensioni e ben disegnato, ha diversi limiti legati sia alla elevata percentuale del tasso di interruzione del trattamento, presente in entrambi i gruppi (68% per cinacalcet e 70% per il placebo), più rilevante nel gruppo cinacalcet per eventi avversi (16% vs 12%) e dall'alta percentuale di cross over nel gruppo placebo (circa un quinto dei pazienti) ai quali viene prescritto cinacalcet durante lo studio prima della verifica del raggiungimento degli obiettivi prestabiliti.

### **Studio ADVANCE [Raggi P 2011]**

Trecentosessanta pazienti in emodialisi da almeno 3 mesi (mediana=36,7 mesi), sono stati randomizzati ad un trattamento con cinacalcet più vitamina D (calcitriolo, alfacalcidolo, paracalcitolo, doxercalciferolo), a basse dosi equivalenti a  $\leq 2$ mcg di paracalcitolo, oppure ad

un trattamento con sola vitamina D a dosaggio flessibile, per la durata di 52 settimane. Al baseline i pazienti erano in terapia con chelanti del P a base calcica (84%), con sevelamer (26%), con prodotti a base di vitamina D (77%); avevano valori sierici medi di  $\text{Ca}=9,4 \text{ mg/dl}$ ,  $\text{P}=5,8 \text{ mg/dl}$  e  $\text{PTH}=426 \text{ pg/ml}$ .

**L'esito primario** era la percentuale di variazione dal baseline degli indici di calcificazione valutata sia mediante l'Agatston score che mediante indici volumetrici, a livello delle arterie coronarie, aorta e valvole cardiache utilizzando un'indagine MDTC (multi detector computer tomography). L'esito secondario riguardava le variazioni assolute e percentuali di iPTH, calcio, fosforo e del prodotto  $\text{Ca} \times \text{P}$ .

**Risultati di efficacia.** Nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto al gruppo di controllo le variazioni degli indici di calcificazione sono risultate inferiori nell'aorta, nella valvola aortica e mitralica, ma statisticamente significativi solo per la valvola aortica. Anche la riduzione della concentrazione di iPTH è stata più elevata nel gruppo cinacalcet.

Questo studio presenta una serie di limiti: il disegno in aperto, il breve follow up (12 mesi), la valutazione di esiti surrogati, la non sempre aderente stretta al protocollo dello studio da parte dei ricercatori. Lo studio ADVANCE, di fatto, non chiarisce quale possa essere il reale beneficio clinico e le implicazioni pratiche di tali risultati.

## **Revisioni sistematiche Cochrane**

### **Revisione di Strippoli**

Ha selezionato 8 RCT ( $n=1.429$  paz. con iperparatiroidismo secondario) e ha confrontato cinacalcet rispetto a placebo in aggiunta alla terapia standard su esiti biochimici. [Strippoli GFM 2006]

### **Risultati di efficacia**

Cinacalcet ha migliorato significativamente i livelli di iPTH, calcio e fosforo. Anche se tali parametri in precedenti studi osservazionali hanno dimostrato di essere correlati ad un aumentato rischio di mortalità, di eventi vascolari e di osteite fibrosa gli autori concludono affermando che sono necessari studi clinici randomizzati e controllati per valutare in modo definitivo il reale effetto del farmaco su esiti clinicamente rilevanti come la mortalità e gli eventi cardiovascolari.

### **Revisione di Palmer**

Ha valutato l'efficacia e la sicurezza di cinacalcet in aggiunta a terapia standard (vitamina D e chelanti del fosforo) nei confronti di placebo più terapia standard o nessun trattamento, in pazienti con MRC (stadi da 3a a 5d) e pazienti trapiantati con iperparatiroidismo, su esiti clinici importanti [Palmer SC 2013].

Sono stati inclusi nella revisione 18 RCT (inclusi gli studi valutati nella revisione di Strippoli del 2006 e lo studio Evolve) su 7.446 pazienti e valutati i seguenti esiti (primari):

- mortalità per tutte le cause
- mortalità CV



- paratiroidectomia

Fra i principali eventi avversi considerati c'erano la frequenza di ipo e ipercalcemia, di nausea, vomito e diarrea.

## **Risultati efficacia**

### **Dialisi**

Nei pazienti con stadio di CKD 5d (dialisi), cinacalcet non ha mostrato benefici sulla mortalità per tutte le cause [RR 0,97; IC 95% 0,89-1,05] nè sulla mortalità cardiovascolare [RR 0,67; IC95% 0,16-2,87] mentre ha ridotto significativamente il numero di interventi chirurgici di paratiroidectomia [RR 0,49; IC 95% 0,40-0,59].

### **Pre-dialisi**

Nei pazienti con MRC (stadi da 3 a 5), cinacalcet non ha ridotto la mortalità per tutte le cause [RR 0,29; IC 95% 0,06-1,48], nè la mortalità CV [RR 0,29; IC 95% 0,06-1,48]; non sono disponibili risultati sulla frequenza di paratiroidectomia in questo setting di pazienti.

### **Risultati sicurezza**

In tutti gli stadi di MRC, rispetto a placebo o nessun trattamento, la terapia con cinacalcet ha aumentato il rischio di ipocalcemia definita come valori sierici di Ca nel range di 7,5– 8,4 mg/dl [RR 7,38; IC 95%, 5,43-10,03], nausea [RR 2,05; IC 95%, 1,54-2,75 ], vomito [RR 1,95; IC 95%, 1,74-2,18], la diarrea [RR 1,15; IC 95%, 1,02-1,29] mentre ha ridotto il rischio di ipercalcemia definita come valori sierici di Ca nel range di 10,2 –10,5 mg/dl [RR 0,23; IC 95% 0,05-0,97].

Si ricorda che cinacalcet non è stato registrato per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nella fase conservativa della MRC.

## **Cinacalcet nel post- trapianto di rene**

L'uso di cinacalcet è autorizzato in questo contesto assistenziale secondo la legge 648/1996 (GU 167 del 20.07.2011) che prevede i seguenti criteri di inclusione: pazienti portatori di trapianto renale, che presentino ipercalcemia (calcemia  $\geq 2.63$  mmol/L o  $\geq 10,5$  mg/dL, definita da due controlli) indotta da iper-paratiroidismo secondario; Ca, P, PTH e creatininemia devono essere controllati prima dell'inizio della terapia, mensilmente nei primi 3 mesi e in seguito ogni 3 mesi.

Diversi studi di piccole dimensioni, in aperto, retrospettivi hanno osservato che cinacalcet ha diminuito i livelli di calcio sierico e PTH e aumentato i livelli di P in pazienti trapiantati di rene con livelli di iperparatiroidismo persistenti.

Un recente RCT multicentrico di fase 3, in doppio cieco, randomizzato ha valutato l'efficacia di cinacalcet nel ridurre l'ipercalcemia in pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene su esiti biochimici [Evenepoel P 2014].

I pazienti (n=114) erano affetti da un grave iperparatiroidismo (valore medio di PTH 318 pg/ml) e ipercalcemia (valore medio di calcio 11,3 mg/dl), erano stati trapiantati da 7,2 mesi e il tempo medio in dialisi prima del tra-

pianto era di 62,4 mesi.

L'esito primario prevedeva il raggiungimento di calcio sierico  $<10,2$  mg/dl ( $2,55$  mmol/L) alla 26<sup>a</sup> settimana.

### **Risultati di efficacia**

L'esito primario è stato raggiunto dal 78,9% nel gruppo cinacalcet vs 3,5% nel gruppo placebo con una differenza statisticamente significativa di 75,4% [IC 95% 63,8-87,1].

### **Commenti e motivazioni del GdL**

Nei pazienti in fase dialitica in terapia stabile con chelanti del fosforo a dosaggi ottimali, la scelta del trattamento per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario (vitamina D forma attiva o analoghi sintetici o un calciomimetico) è guidata dai valori ematici di Ca, P e PTH in quel momento in presenza (vedi quesito 4).

Il GdL sulla base di quanto raccomandato dalle LG KDIGO 2013 e dopo aver analizzato le principali evidenze disponibili, ritiene che cinacalcet rappresenti un'opzione te-

rapeutica, in sostituzione della terapia standard (vitamina D forma attiva o analoghi sintetici), nei pazienti con valori ematici di PTH persistentemente elevati ( $> 585$  pg/ml) nonostante la terapia ottimale con chelanti del fosforo alle massime dosi tollerate, in presenza di una delle seguenti condizioni:

- presenza di valori di P e Ca stabilmente ai limiti superiori del range ( $P > 5,3$  mg/dl e  $Ca > 10,4$  mg/dl secondo le LG della UK Renal association)
- calcio ampiamente sopra il limite superiore del range indipendentemente dai valori di fosfatemia.

Il GdL raccomanda inoltre:

- di non iniziare cinacalcet senza vitamina D con valori sierici di Ca  $< 8,1$  mg/dl;
- di mantenere una sorveglianza più stretta, all'inizio del trattamento e ad ogni variazione di dose per l'eventuale comparsa di ipocalcemia. Successiva-

### **Calciomimetici (cinacalcet)**

#### **Sintesi delle evidenze**

*Negli studi registrativi cinacalcet, somministrato in associazione alla terapia standard, in pazienti in dialisi, confrontato con placebo, ha dimostrato di ridurre i valori di PTH e diminuire i livelli sierici di Ca e P. In studi successivi e nello stesso setting di assistenza, cinacalcet non ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di morte o di eventi cardiovascolari maggiori non fatali [Studio EVOLVE Chertow GM 2012], ha ridotto il rischio di paratiroidectomia in pazienti in dialisi, mentre ha determinato un esito incerto sulla progressione delle calcificazioni vascolari [Studio ADVANCE Raggi P 2011]. Le revisioni Cochrane [Strippoli GFM 2006, Palmer SC 2013] hanno confermato tali risultati.*

## Quesito 7

**Nel paziente in dialisi, quale è il razionale e quali sono le evidenze a supporto dell'associazione fra vitamina D attiva (calcitriolo) o del suo analogo sintetico (paracalcitolo) con un calcio mimetico ?**

### RACCOMANDAZIONE

L'impiego del calciomimetico, non esclude una sua associazione con la vitamina D (forma attiva/analogo sintetico) sia per il differente sito d'azione di quest'ultima, sia per i possibili benefici aggiuntivi della combinazione.

Il GdL, in presenza di evidenze di bassa qualità metodologica sugli schemi più efficaci, **nei pazienti con MRC in dialisi (stadio 5d) con livelli di PTH persistentemente elevati (> 585 pg/ml)** nonostante la terapia standard ai massimi livelli tollerati (chelante del P + cinacalcet oppure chelante del P + vitamina D forma attiva/analogo sintetico),

**suggerisce di valutare la terapia di combinazione** con gli obiettivi di raggiungere i valori target raccomandati in un maggior numero di pazienti o di potere ridurre la dose di entrambe le classi di farmaci, al fine di migliorare l'aderenza alla terapia di mantenimento.

E' possibile:

- l'aggiunta di vit D attiva o paracalcitolo se, **in corso di terapia con cinacalcet**, i livelli sierici di Ca sono al di sotto dei limiti inferiori del target (Ca <8,1 mg/dl) e quelli del P sotto i limiti superiori del target (P <5,3 mg/dl) in più di una determinazione;
- l'aggiunta di cinacalcet se, **in corso terapia con preparati a base di vitamina D**, i livelli sierici di calcio sono ampiamente sopra il limite superiore del range, in più di una determinazione.

La terapia di combinazione dovrà comunque essere rivalutata almeno ogni 3 mesi anche allo scopo della sospensione/riduzione della dose dell'uno o dell'altro farmaco.

I valori di Ca e P dovranno essere monitorati almeno ogni 2 mesi e il PTH ogni 3 mesi.

Il GdL ha considerato 3 RCT che hanno valutato l'efficacia di cinacalcet in aggiunta a vitamina D a basse dosi (incluso paracalcitolo) nel raggiungere i valori sierici target di Ca, P, PTH, CaxP, indicati dalle linee guida K-DOQI 2003, rispetto a una terapia con sola vitamina D in pazienti con iperparatiroidismo secondario sottoposti a dialisi:

- studio Achieve [Fishbane S, 2008],
- studio OPTIMA [Messa P, 2008],

- studio Urena-Torres [Urena-Torres P, 2013].

#### **Lo studio Achieve** [Fishbane S, 2008]

E' un RCT multicentrico in aperto della durata di 33 settimane, su una popolazione di 173 soggetti in dialisi da circa 4 anni con iperparatiroidismo secondario.

I pazienti venivano randomizzati 1:1 a ricevere due strategie terapeutiche differenti: cinacalcet più basse dosi di analoghi sintetici (paracalcitolo o doxercalcife-

rolo) [Cin-D] oppure analoghi sintetici da soli (paracalcitolo o doxercalciferolo) a dosi adattabili durante la sessione dialitica [Flex-D]; **L'esito primario** era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungeva contemporaneamente valori di iPTH compresi tra 150-300 pg/ml e un prodotto CaxP <55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

**Fra gli esiti secondari** valutati c'erano la percentuale di pazienti che raggiungeva valori target di iPTH, Ca, P e CaxP (sec. KDOQI 2003)

### **Risultati di efficacia (33 settimane)**

Dei 173 soggetti arruolati hanno terminato lo studio l'83% nel gruppo cinacalcet e il 67% nel gruppo di controllo.

**L'esito primario** è stato raggiunto dal 21% dei soggetti trattati con cinacalcet rispetto al 14% con solo analogo sintetico, ma tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica. In particolare, i livelli di PTH, CaxP e Ca diminuiscono nel gruppo Cin-D (PTH da 597 a 320 pg/ml; CaxP da 49 a 47 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>; Ca da 9,6 a 8,9 mg/dl), mentre rimangono pressoché costanti nel gruppo Flex-D (PTH da 621 a 559 pg/ml; CaxP stabili a 49 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> e Ca stabile a 9,8 mg/dl).

### **Esiti secondari**

I target biochimici secondo QDOQI sono stati raggiunti in percentuali di pazienti significativamente maggiori nel gruppo Cin-D per quanto riguarda il range di calcemia (8,5-9,5 mg/dl) e per valori di calcemia ≤9,5 mg/dl: rispettivamente 63% e 85% nel gruppo Cin-D e 25% e 27% nel gruppo [Flex-D]; il raggiungimento

degli altri target non era diverso fra i due gruppi.

### **Considerazioni sui dosaggi**

Il gruppo Cin-D ha richiesto % minori di variazioni di dose di vitamina D per il mantenimento dei target biochimici dovuti a minori episodi di iperfosfatemia (10% vs 30%) e ipercalcemia (2% vs 17%) ma non è riportata una valutazione statistica di queste differenze.

**L'Optima Study** [Messa P, 2008] è un RCT multicentrico con randomizzazione 2:1 in aperto, di 23 settimane, in **pazienti in dialisi da circa 5,5 anni** (n=552 paz.) con un iperparatiroidismo secondario che ha confrontato un trattamento con cinacalcet + terapia standard (vitamina D attiva o analoghi sintetici + chelanti del P) rispetto ad un regime convenzionale con vitamina D + chelanti del fosforo.

Il disegno dello studio prevedeva, al fine di raggiungere i target biochimici QDOQI 2003 che:

- il gruppo trattato con cinacalcet seguisse un algoritmo (OPTIMA) con valori predefiniti di iPTH, calcio e fosforo da raggiungere prima di ottimizzare le dosi di vitamina D e chelanti del P;
- il gruppo di controllo utilizzasse dosaggi di vitamina D flessibili a discrezione dello sperimentatore.

I pazienti avevano valori di iPTH compresi tra 300 e 800 pg/ml (media 506 pg/ml), valori medi di calcio sierico di 9,7 mg/dl e di fosforo di 5,45 mg/dl.

I pazienti erano stratificati rispetto ai valori del CaxP ( $>55$  o  $\leq 55\text{mg2/dl2}$ ) e dell'utilizzo di vitamina D al baseline (circa 2/3 dei pazienti).

**L'esito primario** era la percentuale di soggetti che raggiungevano valori di iPTH  $\leq 300$  pg/ml. **L'esito secondario** valutava la percentuale di pazienti che raggiungeva valori target di CaxP, iPTH e CaxP, Ca e P (secondo K-DOQI 2003).

#### **Risultati di efficacia (23 settimane).**

L'esito primario (iPTH  $< 300$  pg/ml) è stato raggiunto in percentuali di pazienti significativamente più alte nel gruppo trattato con cinacalcet secondo l'algoritmo OPTIMA, rispetto al gruppo di controllo, rispettivamente 71% e 22%. Anche i target biochimici Q-DOQI (esiti secondari) sono stati raggiunti in percentuali di pazienti significativamente maggiori nel gruppo che ha seguito l'algoritmo OPTIMA rispetto al controllo: target CaxP 77% vs 58%, iPTH e CaxP 59% vs 16%, calcemia 76% vs 33% e fosforo 63% vs 50%.

#### **Considerazioni sui dosaggi**

Complessivamente le variazioni di **dose di vitamina D** in entrambi i gruppi sono state modeste (riduzione del 6% della dose nel gruppo con cinacalcet e aumento del 14% della dose nel gruppo in terapia convenzionale). Nei pazienti già in terapia con vitamina D al baseline: il gruppo con cinacalcet ha ridotto del 22% la dose di vitamina D mentre nel gruppo trattato con la terapia standard è stato necessario aumentare del 3% la dose per raggiungere valori target. Anche nel sottogruppo di pz più gravi (CaxP  $>55\text{mg2/}$

$\text{dl}^2$ ) la dose di vitamina D è diminuita del 51% nel gruppo cinacalcet (vs +8% gruppo controllo) senza compromissione del raggiungimento dei target biochimici (iPTH e Cax P). Le dosi medie di cinacalcet sono state di 30 mg per i pazienti meno gravi (iPTH 300-500 pg/ml) e 60 mg per valori di iPTH da 500 a 800pg/ml

**Il report dello studio non riportata alcuna valutazione statistiche di questi risultati.**

**L'ultimo studio** [Urena-Torres P, 2013] ha seguito per un anno, in aperto, 309 pazienti con valori medi di iPTH di 535,5 pg/ml, di calcio di 9,22 mg/dl e di P di 5,52 mg/dl, di recente inserimento in dialisi (media circa 7 mesi), mai trattati con cinacalcet.

Lo studio ha confrontato un trattamento con cinacalcet + basse dosi di vitamina D orale o ev se prescritta (gruppo cinacalcet) rispetto a un trattamento con sola vitamina D a dosi flessibili (gruppo di controllo). Le caratteristiche della popolazione al baseline erano ben bilanciate, eccetto per il valore medio di PTH che era più alto nel gruppo cinacalcet.

**L'esito primario**, valutato al 6 mese, era la riduzione della media di iPTH  $\geq 30\%$ ; i principali **esiti secondari valutati** erano il raggiungimento dei valori target di iPTH ( $\leq 300$  pg/ml), Ca ( $<10,2$  mg/dl), P ( $<5,5$  mg/dl) e CaxP a 6 e 12 mesi e l'incidenza di elevati valori sierici di calcio ( $\geq 10,2$  mg/dL), fosforo elevato ( $\geq 5,5$  mg/dL) e ipocalcemia ( $\leq 7,5$  e  $< 8,4$  mg/dL).

Gli **esiti di sicurezza** includevano la frequenza, la gravità e la relazione fra trattamento ed eventi avversi.

**Risultati di efficacia (esito primario a 6 mesi).** I risultati sono stati presentati sia per l'intera coorte sia per i sottogruppi di pazienti analizzati.

L'analisi ITT mostra una differenza statisticamente significativa nella riduzione dal baseline  $\geq 30\%$  del PTH a 6 mesi nel gruppo trattato con cinacalcet rispetto al controllo (63% vs 38%), sia nell'intera coorte che nel sottogruppo di paz. che non avevano ricevuto vitamina D all'arruolamento (70% vs 44%).

Non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi sia nel controllo dei valori di calcemia ( $<10,2$  mg/dl) sia per quello della fosfatemia ( $<5,5$  mg/dl) a 6 e 12 mesi.

**Risultati di sicurezza.** L'incidenza degli eventi avversi correlabili al farmaco sono stati il 39% per cinacalcet e il 6 e 2% per la vitamina D nel gruppo con cinacalcet e nel controllo. L'ipocalcemia e gli eventi avversi gastrointestinali sono stati significativamente più frequenti nei soggetti trattati con cinacalcet rispetto al controllo, rispettivamente 16% vs 1% e 55% vs 34%.

#### **Considerazioni sui dosaggi**

L'uso di vitamina D in entrambi i gruppi era a discrezione degli sperimentatori: nel gruppo cinacalcet sulla base dei livelli sierici di calcio (media 4,53 microg/sett), nel gruppo controllo sulla base delle linee guida presenti in ogni centro (media 11,71 microg/sett). Il 31% dei pz del

gruppo Cinacalcet e il 13% nel gruppo controllo non ha mai ricevuto vitamina D durante lo studio.

#### **Considerazioni sugli studi**

Le evidenze a supporto di una strategia prescrittiva che prevede l'associazione tra vitamina D o analoghi e calciomimetico, sfruttando gli effetti combinati di entrambi i farmaci, sono di qualità metodologica modesta (studi in aperto, di numerosità limitata, di breve durata 6-12 mesi, ipotesi non ben definite, analisi statistica non è chiara) inoltre si tratta di studi sponsorizzati di post-marketing.

Infine gli studi non descrivono la numerosità dei soggetti trattati con i vari medicinali a base di vitamina D utilizzati in aggiunta a cinacalcet, pertanto non è possibile esprimere valutazione sull'uno o l'altro prodotto.

#### **Commenti e motivazioni del GdL**

Il GdL in accordo con le LG KDIGO e dopo aver analizzato le principali evidenze disponibili a supporto di una strategia prescrittiva di associazione (vitamina D e analoghi e calciomimetici) allo scopo di raggiungere/mantenere i target di Ca, P e PTH ottimali, suggerisce la seguente strategia terapeutica di combinazione.

Nei pazienti in dialisi (stadio 5d) **con livelli di PTH persistentemente elevati** ( $> 585$  pg/ml) può essere valutata:

- l'aggiunta di vit D attiva o paracalcitolo se, in corso di terapia con cinacalcet, i valori di P e Ca si mantengono sotto i limiti superiori del target (P  $<5,3$  mg/dl e Ca  $<10,5$  mg/dl);

- l'aggiunta di cinacalcet se, in corso terapia con preparati a base di vitamina D, se i valori sierici di calcio sono ampiamente sopra il limite superiore del range (Ca >10,5 mg/dl).

classi di farmaci al fine di migliorarne la compliance nella fase di mantenimento .

Il GdL raccomanda di rivalutare la terapia di combinazione almeno ogni 3 mesi anche allo scopo della sospensione di uno o dell'altro farmaco.

L'obiettivo della terapia di associazione è quello di ridurre la dose di entrambe le

## **Associazione fra calciomimetico (cinacalcet) e vitamina D**

### **Sintesi delle evidenze**

*Gli effetti di cinacalcet, in aggiunta a vitamina D a basse dosi (incluso paracalcitolo) verso vitamina D da sola, sul raggiungimento dei valori target dei vari parametri biochimici (sec KDOQI) sono stati valutati in diversi RCT multicentrici, in aperto, in pazienti con iperparatiroidismo secondario, dializzati da tempo e anche di recente inserimento in dialisi.*

*Gli studi considerati mostrano che la strategia prescrittiva adottata permette un miglior controllo del PTH e di conseguenza dell'iperparatiroidismo secondario; rispetto al raggiungimento dei target di calcio e fosforo i risultati degli studi sono discordanti.*

*Tutti gli studi descrivono una riduzione delle dosi di vitamina D quando associata a cinacalcet ma non è mai presente una valutazione statistica di questo risultato, né della riduzione degli EA (ipercalcemia e iperfosfatemia) correlata ad alti dosi di vitamina D.*



## BIBLIOGRAFIA

- [Bellasi A 2011] Bellasi A et al. Chronic Kidney Disease Progression and Outcome According to Serum Phosphorus in Mild-to-Moderate Kidney Dysfunction Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:883-91.
- [Block GA 2004]. Block GA et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004; 350:1516-25.
- [Chertow GM 2012] Chertow GM et al. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med 2012;367:2482-94.
- [Coyne D 2006] Coyne D et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis 2006; 47:263-276.
- [de Borst MH 2013] de Borst MH et al. Active Vitamin D Treatment for Reduction of Residual Proteinuria: A Systematic Review. J Am Soc Nephrol 2013;24:1863-71.
- [De Nicola L] De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, Palmieri L, De Curtis A, Iacoviello L, Zoccali C, Gesualdo L, Conte G, Vanuzzo D, Giampaoli S on behalf of the ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. Nephrol Dial Transplant 2014; (0): 1-8.
- [Donfrancesco C 2010] Donfrancesco C et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2010;17:403-9.
- [EBPG 2002] European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part.1). Section VII. Vascular disease and risk factors. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 7):95-96.
- [EMA EPAR sevelamer carbonato marzo 2009] CHMP Assessment Report for Renvela (sevelamer carbonate) Procedure No. EMEA/H/C/000993 19 marzo 2009. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000993/WC500052615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000993/WC500052615.pdf). (ultimo accesso febbraio 2015).
- [EMA EPAR ossi- idrossi sucroferriico giugno 2014] CHMP Assessment Report for Velphoro (mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose and starches) Procedure No. EMEA/H/C/002705/0000 26 giugno 2014. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002705/WC500175257.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002705/WC500175257.pdf). (ultimo accesso giugno 2016).
- [Evenepoel P 2014] Evenepoel P et al. A Randomized Study Evaluating Cinacalcet to Treat Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism. American Journal of Transplantation 2014; 14: 2545-55.
- [Fishbane S, 2008] Fishbane S et al. Cinacalcet HCl and Concurrent Low-dose Vitamin D Improves Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients Compared with Vitamin D Alone: The ACHIEVE Study Results. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3: 1718-25.
- [Floege J 2014] Floege J et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. Kidney Int.2014;86(3):638-47.
- [Floege J 2015] Floege J et al. Long term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferriic oxyhydroxide, in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2015;30(6):1037-46.
- [Jamal SA 2009] Jamal SA et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis.

Nephrol Dial Transplant 2009;24: 3168–3174.

- [Jamal SA 2013] Jamal SA et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382:1268–77.
- [Kandula P 2011] Kandula P et al Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. Clin J Am Soc Nephrol 6: 50–62, 2011.
- [KDIGO 2009] Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009; 76 (Supplement 113):S3-S8.
- [KDIGO 2012] Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney Int 2013;3(1):1-150.
- [KDOQI 2003] K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
- [Ketteler M 2008] Ketteler M et al. Efficacy and Tolerability of Sevelamer Carbonate in Hyperphosphatemic Patients Who Have Chronic Kidney Disease and Are Not on Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1125–1130.
- [KHA-CARI Guidelines 2006] Elder G. The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment. Parathyroid hormone. Nephrology 2006; 11 (Suppl. 1):S209–S216.
- [Levin A 2007] Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007;71:31–38.
- [Lijuan Xu 2013] Lijuan Xu et al. Impact of Vitamin D on Chronic Kidney Diseases in Non-Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 2013;8 (4):e61387. doi:10.1371/journal.pone.0061387.
- [Lindberg JS 2005] Lindberg JS et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. J Am Soc Nephrol 2005; 16:800–7.
- [Mehrotra R 2008] Mehrotra R, Kermah D, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1144–1151.
- [Messa P, 2008] Messa P et al. The OPTIMA Study: Assessing a New Cinacalcet (Sensipar/Mimpara) Treatment Algorithm for Secondary Hyperparathyroidism. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3: 36–45
- [Moriniere P 1992] Moriniere P et al. Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate e calcium carbonate. Nephron 1992;60:6-11.
- [Navaneethan SD 2009] Navaneethan SD et al. Benefits and Harms of Phosphate Binders in CKD: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Am J Kidney Dis 2009;54:619-637.
- [Navaneethan SD 2011] Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. Am J Kidney Dis 2011; 58: 536–543.
- [NICE CG 157 2013] NICE clinical guideline 157. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. March 2013. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg157/resources/guidance-hyperphosphataemia-in-chronic-kidney-disease-pdf>. (ultimo accesso aprile 2015).
- [NICE CG 182 2014] NICE clinical guideline 182. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. July 2014 last modified: March 2015. <http://>

- www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/guidance-chronic-kidney-disease-pdf. (ultimo accesso aprile 2015).
- [NICE ESNM51 2015] Evidence summary: new medicine. Hyperphosphataemia in adults with chronic kidney disease on dialysis: sucroferric oxyhydroxide. January 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm51/resources/hyperphosphataemia-in-adults-with-chronic-kidney-disease-on-dialysis-sucroferric-oxyhydroxide-1502681039717317>. (ultimo accesso giugno 2016).
  - [Nigwekar SU 2012] Nigwekar S et al. Ergocalciferol and Cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;60:139-156.
  - [Palmer SC 2009\_1] Palmer SC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.:CD008175.DOI:10.1002/14651858.CD008175.
  - [Palmer SC 2009\_2] Palmer SC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005633.DOI:10.1002/14651858.CD005633.pub2.
  - [Palmer SC 2011] Palmer SC et al Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(11):1119-1127).
  - [Palmer SC 2013] Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, et al. (2013) Cinacalcet in Patients with Chronic Kidney Disease: A Cumulative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS Med* 10(4): e1001436. doi:10.1371/journal.pmed.1001436.
  - [Raggi P 2011] Raggi P et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1327-39.
  - [Ross EA 2008] Ross EA et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008; 28:97-106.
  - [SNLG 23 2012] Ministero della salute. Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto. Linea guida 23 (2012).
  - [Sprague SM 2009]. Sprague SM et al. Lanthanum Carbonate Reduces Phosphorus Burden in Patients with CKD Stages 3 and 4: A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:178-185.Urena-Torres P et al *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 1241-54.
  - [Steddon S 2010] Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD). UK Renal Association 5th Edition. Final Version (6.12.10). <http://www.renal.org/guidelines/clinical-practice-guidelines-committee#sthash.JvpZWTbV.k8Nxgktq.dpbs>.
  - [Strippoli GFM 2006] Strippoli GFM, Tong A, Palmer SC, Elder GJ, Craig JC.