

Linea guida di pratica
clinica sulla gestione
del paziente anziano
con malattia renale
cronica di stadio 3b o più
avanzato (eGFR<45ml/
min/1.73m²)



Questo documento è stato redatto per conto di ERBP, organo ufficiale dell'ERA-EDTA, ed è basato sulla pubblicazione ufficiale in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP assume tuttavia piena responsabilità solo sul contenuto della linea guida originale completa in lingua inglese, come pubblicata in [HTTPS://ACADEMIC.OUP.COM/NDT/ARTICLE/31/SUPPL_2/II1/2414986](https://academic.oup.com/ndt/article/31/suppl_2/ii1/2414986)

Adattamento e traduzione in lingua italiana a cura del Dr. Davide Bolignano

Disclaimer:

This document is written on behalf of ERBP which is an official body of the ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) and is based on the official Publication in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in [HTTPS://ACADEMIC.OUP.COM/NDT/ARTICLE/31/SUPPL_2/II1/2414986](https://academic.oup.com/ndt/article/31/suppl_2/ii1/2414986)

CONTENUTI

Gruppo di sviluppo della linea guida	4
Introduzione	5
Percorso proposto per la gestione di pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m ²): (flow chart 1).....	6
Q1: Quale parametro dovrebbe essere usato in pazienti anziani per a) stimare la funzione renale e b) per l'adattamento delle dosi farmacologiche?.....	7
Q2: Qual'è lo score di rischio più attendibile per predire la progressione della CKD in pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m ²)?	8
Q3: Qual'è il modello di predizione di rischio più attendibile per predire la mortalità in pazienti anziani e/o fragili con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m ²)?	9
Q4a: Qual è il miglior metodo alternativo per stabilire il declino funzionale in pazienti anziani e/o fragili con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m ²)?	10
Q4b: Gli interventi mirati a migliorare lo stato funzionale di pazienti anziani con insufficienza renale (eGFR <45 mL/min/1.73m ² o in dialisi) portano benefici?	11
Q5a: Qual è la migliore alternativa per valutare lo stato nutrizionale di pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m ²) o in dialisi?	12
Q5b: Quali interventi sono efficaci nel migliorare lo stato nutrizionale in pazienti anziani/fragili con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m ²) o in dialisi?	13
Q6: Qual è il beneficio della dialisi nei pazienti anziani e fragili?	14
Reference List	16
Flowchart 1	18

Gruppo di sviluppo della linea guida

Ken Farrington, Co-chair. Consultant Nephrologist, Renal Unit, Lister Hospital, Stevenage, Hertfordshire, UK.

Adrian Covic, Co-Chair. Consultant nephrologist, Clinic of Nephrology, C. I. Parhon University Hospital, Gr T. Popa, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania.

Ionut Nistor. Consultant nephrologist, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania.

Filippo Aucella. Consultant nephrologist, Nephrology and Dialysis Unit at the Research Hospital "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, Italy.

Naomi Clyne. Consultant nephrologist, Skåne University Hospital, Lund, Sweden.

Leen De Vos. Resident Nephrologist, Department of Nephrology, Ghent University Hospital, Ghent Belgium.

Andrew Findlay. Consultant nephrologist, Lister Hospital, Stevenage UK.

Denis Fouque. Consultant nephrologist, Division of nephrology, Université de Lyon, UCBL, INSERM, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, France.

Tomasz Grodzicki. Consultant Geriatrician, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University Hospital of Krakow, Poland.

Osasuyi Iyasere. Specialist registrar, Renal Unit, Leicester Royal Infirmary, UK.

Kitty J. Jager. Epidemiologist, director of the ERA-EDTA registry, Department of Medical Informatics, Amsterdam Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Hanneke Joosten. Consultant nephrologist and geriatrician, Department of internal medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands.

Juan Florencio Macias. Consultant geriatrician Faculty of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

Andrew Mooney. Consultant nephrologist, Renal Unit, St James's University Hospital, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK.

Evi Nagler. Consultant Nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Dorothea Nitsch. London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom UCL Centre for Nephrology, Royal Free Hospital, University College London Medical School, London, United Kingdom.

Maarten Taal. Consultant Nephrologist, Department of Renal Medicine, Royal Derby Hospital, Derby, UK Division of Medical Sciences and Graduate Entry Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK.

James Tattersall. Consultant nephrologist, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, UK.

Marijke Stryckers. Resident nephrologist, department of nephrology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Dieneke van Asselt. Consultant geriatrician, Department of Geriatric Medicine of the Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

Nele Van den Noortgate. Consultant geriatrician, Department of Geriatric Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Sabine van der Veer. Implementation Specialist, Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, United Kingdom.

Wim van Biesen (ERBP Chair). Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Introduzione

Nonostante il numero crescente di pazienti anziani fragili con $eGFR < 45 \text{ ml/min/1.73m}^2$, questa popolazione viene ancora esclusa nella maggior parte degli studi scientifici, cosicché resta problematico riuscire a fornire indicazioni di buona pratica clinica in questo contesto. Eppure esiste una chiara necessità di supportare i pazienti, le loro famiglie ed i professionisti della sanità con una linea guida di pratica clinica basata sull'evidenza, per migliorare la qualità dell'assistenza ai pazienti e l'esperienza e per stabilire una struttura trasparente per la fornitura e lo sviluppo dei servizi. Per affrontare questo problema, è stata intrapresa una iniziativa congiunta tra la European Renal Association-European Dialysis Transplant Association (ERA-EDTA) e la European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS). Sono stati costituiti gruppi di esperti per esplorare il progetto, dare priorità agli argomenti, ricercare la letteratura scientifica, esaminare criticamente l'evidenza e produrre raccomandazioni. I metodi utilizzati sono stati già descritti per esteso [1-3]. Il presente documento riassume le raccomandazioni principali ed i razionali alla loro base. La linea guida estesa è gratuitamente disponibile online e sul sito web di ERBP ([HTTP://WWW.EUROPEAN-RENAL-BEST-PRACTICE.ORG/](http://www.european-renal-best-practice.org/))[1]. Nelle sezioni seguenti, il termine "anziano" è stato utilizzato in riferimento a persone di età superiore a 65 anni.

Disclaimer: Questo documento è stato redatto per conto di ERBP, organo ufficiale dell'ERA-EDTA, ed è basato sulla pubblicazione ufficiale in *Nephrology, Dialysis and Transplantation*. ERBP assume tuttavia piena responsabilità solo sul contenuto della linea guida originale completa in lingua inglese, come pubblicata in [HTTPS://ACADEMIC.OUP.COM/NDT/ARTICLE/31/SUPPL_2/II1/2414986](https://academic.oup.com/ndt/article/31/suppl_2/ii1/2414986)

[HTTP://WWW.EUROPEAN-RENAL-BEST-PRACTICE.ORG/](http://www.european-renal-best-practice.org/)

Percorso proposto per la gestione di pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²): (flow chart 1)

Non tutti i pazienti anziani con eGFR<45ml/min/1.73m² dovrebbero essere etichettati come affetti da malattia renale cronica, dal momento che questo potrebbe essere in parte la conseguenza dell'invecchiamento fisiologico. Anche in questi pazienti, tuttavia, la conoscenza del GFR è cruciale per l'aggiustamento delle dosi dei farmaci. La misura della funzione renale negli anziani è stata considerata nel **Quesito 1**. L'uso di un'equazione di stima è raccomandata, sempre tenendo conto di diverse potenziali sorgenti di bias quali la concomitante presenza di sarcopenia e/o malnutrizione.

Decidere quali pazienti anziani con CKD avanzata possa beneficiare di un più stretto follow-up nefrologico richiede la considerazione di fattori inclusi nella probabilità di progressione della CKD (considerata nel **Quesito 2**) e nella probabilità di sopravvivere allo stadio terminale (considerata nel **Quesito 3**).

Il gruppo di sviluppo della linea guida ritiene che il Kidney Failure Risk Equation score [4,5] fornisce una predizione ragionevole nei confronti del rischio di progressione dell'insufficienza renale in pazienti anziani. Le opzioni di gestione per i soggetti con una bassa tendenza alla progressione (predetta) dovrebbero focalizzarsi sulla nefroprotezione piuttosto che sulla preparazione alla dialisi o alla terapia conservativa. Il Bansal score [6] è stato preso in considerazione per ottenere un'accettabile predizione del rischio di mortalità in questo contesto. La gestione clinica dei soggetti con un elevato Bansal score, per es. ad elevato rischio di morire, dovrebbe focalizzarsi sul pianificare terapie avanzate, nonché sulla nefroprotezione, se considerata appropriata. Dal momento che il Bansal score è stato sviluppato in coorti con una bassa prevalenza di fragilità, l'entità di questa complicazione dovrebbe essere formalmente stabilita in quei pazienti con bassi punteggi e, se presente, il paziente dovrebbe essere considerato ad alto rischio e gestito di conseguenza.

Per pazienti con un elevato rischio predetto di progressione e con un basso rischio predetto di mortalità, un approccio decisionale condiviso dovrebbe considerare sia opzioni di terapia sostitutiva che di gestione conservativa (considerate nel **Quesito 6**).

Lo score REIN [7], fornisce una ragionevole stima del rischio di mortalità nel breve termine nel caso in cui la dialisi debba essere iniziata.

Pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²) dovrebbero essere regolarmente sottoposti a screening per la compromissione funzionale (considerata nel **Quesito 4**) e per la malnutrizione (considerata nel **Quesito 5**), per identificare coloro i quali potrebbero beneficiare di analisi ed interventi più approfonditi. Sono stati valutati gli interventi per migliorare lo stato nutrizionale e funzionale e sono state formulate le corrispondenti raccomandazioni.

Q1: Quale parametro dovrebbe essere usato in pazienti anziani per a) stimare la funzione renale e b) per l'adattamento delle dosi farmacologiche?

1.1 Per valutare la funzione renale in pazienti anziani, si raccomanda di utilizzare equazioni di stima corrette per le differenze di generazione della creatinina piuttosto che fare riferimento a singole misurazioni di creatinina sierica (**1A**).

1.2 Si raccomanda di considerare il fatto che non esiste evidenza sufficiente per preferire una particolare equazione di stima rispetto ad un'altra dal momento che tutte sono ugualmente efficaci e tutte possono determinare errori sostanziali di classificazione quando utilizzate in pazienti anziani con diversa composizione corporea (**1B**).

1.3 Se è richiesta una stima del GFR maggiormente precisa ed accurata, si raccomanda una misura formale della funzione renale (**1B**). In tal senso, l'utilizzo della CKD-EPI_{Cr-Cys} potrebbe rappresentare un'alternativa accettabile (**2C**).

1.4 Nel prescrivere farmaci le cui forme attive o i metaboliti sono escreti a livello renale, si raccomanda di prendere sempre in considerazione la funzione renale (**1A**).

1.5 Per farmaci con un range tossico/terapeutico ristretto, si suggerisce la misurazione regolare delle concentrazioni sieriche in quanto ciò può fornire utili indicazioni. La differente capacità di legame dei farmaci alle proteine plasmatiche, legata allo stato uremico, potrebbe invece rendere necessario l'uso di differenti livelli target di concentrazione totale del farmaco (**2C**).

Suggerimenti per la pratica clinica

1. La funzione renale può variare nel tempo e dovrebbe essere monitorizzata in maniera seriale utilizzando la stessa equazione.
2. Le equazioni di stima non possono essere utilizzate in maniera attendibile in pazienti in cui la funzione renale cambia rapidamente (e.s. insufficienza renale acuta).
3. A parità di valori di creatinina sierica, l'uso di differenti equazioni, anche se ben validate, può esitare in diverse classificazioni dello stadio della CKD persino nello stesso paziente.
4. I livelli sierici dei farmaci dipendono più dalla clearance assoluta che da quella corretta per volume corporeo.
5. Formule differenti dalla Cockcroft and Gault calcolano un eGFR già corretto per la superficie corporea (body surface area- BSA) in unità di ml/min/1.73m². Il dosaggio farmacologico richiede aggiustamenti in proporzione alla clearance assoluta in unità di ml/min. Per convertire l'eGFR in clearance assoluta bisogna moltiplicare l'eGFR per BSA/1.73.

Razionale

I metodi per calcolare accuratamente il GFR reale (Cr-EDTA, clearance dell'inulina o Tc- DPTA) sono poco pratici per l'uso di routine nella pratica clinica. Varie formule, sia basate sulla creatinina e/o sulla cistatina, sono ampiamente utilizzate sebbene non esista consenso su quale formula, in particolare, debba essere utilizzata in pazienti anziani con CKD avanzata. Poiché l'invecchiamento è associato ad un declino del GFR ma anche ad una ridotta produzione di creatinina a causa della

perdita delle masse muscolari, di una ridotta attività fisica e di un ridotto intake proteico alimentare, le raccomandazioni esistenti per la popolazione generale non possono necessariamente essere estese a questa popolazione. Inoltre, anche la prescrizione e l'uso di farmaci tende ad essere più pronunciato in pazienti anziani con CKD avanzata. La gestione della malattia renale e l'uso sicuro di farmaci escreti per via renale potrebbe quindi essere compromessa se la funzione renale è stimata in maniera inappropriata.

L'evidenza suggerisce che, sebbene la concentrazione di creatinina sierica sia, da sola, insufficiente a consentire una stima precisa del GFR in pazienti anziani senza una qualche correzione per la generazione di creatinina, nessuna delle formule conosciute funziona in maniera nettamente migliore delle altre. Quando formule differenti vengono utilizzate per correggere la stima della creatinina sierica nello stesso paziente, si è dimostrata una sostanziale ri-classificazione dello stadio di CKD. La performance relativa viene influenzata dalla metodologia di misurazione della creatinina sierica e dal case-mix della popolazione (età, stadio di CKD e prevalenza di fragilità). Una formale misura del GFR dovrebbe essere presa in considerazione nel caso in cui fosse necessaria una maggiore conoscenza della funzione renale, sebbene le procedure possano essere laboriose e costose. L'uso dell'equazione CKD-EPI_{Cr-Cys} potrebbe rappresentare una valida alternativa dal momento che questa potrebbe migliorare la stima del GFR. Per farmaci che sono escreti dal rene, il dosaggio dovrebbe essere adattato alla funzione renale. L'ipoalbuminemia associata con la malnutrizione/infiammazione e le modificazioni nella capacità di legame alle proteine sieriche legate all'uremia potrebbero incrementare i livelli sierici delle forme non-legate (attive) di alcuni farmaci, richiedendo quindi più bassi target di concentrazione totale.

Q2: Qual'è lo score di rischio più attendibile per predire la progressione della CKD in pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²)?

Si raccomanda di far riferimento alla 4-variable Kidney Failure Risk Equation in quanto questa funziona sufficientemente bene in pazienti anziani con CKD avanzata ed eGFR<45ml/min/1.73m² (1B).

Razionale

L'obiettivo di questo quesito è quello di fornire indicazioni ai clinici sul modo migliore di stimare il rischio di progressione della CKD verso l'ESKD in pazienti anziani. Ciò è importante poiché la prevalenza della CKD aumenta esponenzialmente con l'età [8] cosicché circa il 50% degli individui di età superiore ai 70 anni hanno una CKD di stadio 3-5, sebbene solo una minoranza progredisca verso la ESKD [9-11]. Servono quindi metodi robusti per identificare individui ad elevato rischio di progressione in modo tale da offrire loro una terapia nefroprotettiva ottimizzata ed una giusta preparazione alla terapia sostitutiva (RRT). La preparazione alla RRT in pazienti anziani potrebbe dover essere protratta a causa della presenza di multi-morbilità o fragilità. La predizione del rischio diventa problematica anche perché il declino del GFR potrebbe non essere lineare [12] ed un declino rapido potrebbe manifestarsi a causa di episodi di insufficienza renale acuta non prevedibili [13] per i quali i pazienti anziani sono ad elevato rischio. E' anche importante considerare il rischio competitivo di morte nell'anziano. In individui di 65 anni di età o superiore, il rischio di ESKD eccede quello di morte solo in soggetti con eGFR<15ml/

min/1.73m² [14]. Perciò, l'identificazione di quella maggioranza che è a basso rischio di progressione potrebbe risparmiare lo stress e le morbidità associate ad interventi non necessari legati alla preparazione alla RRT. Gli anziani sono spesso esclusi da studi finalizzati a valutare interventi nefroprotettivi o a sviluppare scores di predizione del rischio per la CKD con il risultato che rimane poco chiaro se tali scores sviluppati in soggetti più giovani funzioneranno altrettanto bene anche in soggetti anziani [9].

Abbiamo riscontrato che la 4-variable Kidney Failure Risk Equation sviluppata da Tangri e al.[4,5] funzionava bene in popolazioni più e meno giovani, era ben validata e quindi raccomandabile per l'uso clinico. Un fattore di conversione potrebbe dover essere applicato in popolazioni non nord-americane. La 8-variable score equation funzionava solo marginalmente meglio della 4-variable.

Inoltre, per la 4-variable, sono necessari solo semplici dati demografici e laboratoristici: ciò permette agli stessi sistemi di laboratorio computerizzati il calcolo automatico di una stima del rischio.

Q3: Qual'è il modello di predizione del rischio più attendibile per predire la mortalità in pazienti anziani e/o fragili con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²)?

3.1 In anziani con stadio di CKD 3-5, si suggerisce di utilizzare il Bansal score per predire il rischio individuale di morte a 5 anni prima della ESKD **(2C)**.

3.2 In pazienti a basso rischio secondo il Bansal score si suggerisce un inquadramento formale dello stato di fragilità, come indicato al punto 4a. Pazienti fragili dovrebbero essere gestiti come fossero ad alto rischio **(2C)**.

3.3 Si suggerisce di utilizzare il REIN score per predire il rischio nel breve termine/rischio a 6 mesi di mortalità in pazienti anziani con stadio 5 di CKD **(2B)**.

Razionale

Fornire un counselling appropriato a pazienti anziani con CKD avanzata circa le opzioni di trattamento richiede una stima attendibile della probabilità individuale di morte entro un certo intervallo di tempo, sia nel caso in cui venga sia nel caso in cui non venga iniziata la dialisi. La corretta identificazione degli individui a rischio di morire entro poche settimane, indipendentemente dall'iniziare o meno la terapia dialitica, potrebbe risparmiare loro il peso addizionale di tutte quelle procedure che conducono alla dialisi. Da un altro punto di vista, l'identificazione di coloro che vivranno di più può aiutare al raggiungimento di decisioni condivise, bilanciando la qualità di vita con la qualità. Pochi modelli di predizione del rischio sono stati costruiti su pazienti anziani con CKD avanzata. Ancora di meno sono stati testati su popolazioni diverse da quelle in cui sono stati elaborati. Per tale ragione, è poco chiaro se questi modelli esistenti aiutino in maniera attendibile a stimare il rischio di morte in pazienti anziani con CKD avanzata. Si è visto che il modello di predizione del rischio Bansal possiede le migliori credenziali per essere raccomandato come strumento per predire la probabilità assoluta di morte entro 5 anni in pazienti anziani con CKD di stadio 3-5 non in dialisi [6]. Il modello include nove parametri demografici, clinici e biochimici facilmente ricavabili: età, sesso, etnicità, eGFR, albuminuria corretta, diabete, fumo, storia di scompenso cardiaco ed ictus. La

capacità di discriminazione del modello era moderata sia nella coorte di sviluppo sia in quella di validazione (c-statistic, rispettivamente 0.72 e 0.69). Manca una validazione esterna in coorti che includono una proporzione sostanziale di pazienti anziani fragili. Dal momento che la fragilità è un fattore di rischio indipendente per mortalità [15], si è esitato a raccomandare questo score come il solo mezzo per predire la mortalità in questa popolazione. Un elevato Bansal score fornirà una predizione attendibile indipendentemente dalla presenza di fragilità ma in soggetti con un basso score è molto probabile che uno score di fragilità validato contribuisca a fornire informazioni aggiuntive sulla mortalità [10]. Un modello di predizione del rischio validato sviluppato dal registro REIN stima il rischio di morte a 3 mesi in anziani con ESKD dopo l'inizio della dialisi (lo score REIN) [7]. Il modello include nove predittori demografici, clinici e biochimici: età, sesso, storia di scompenso cardiaco, vasculopatia periferica, disritmia, cancro, disordini complessi del comportamento, motilità e concentrazioni basali di albumina. La capacità di discriminazione del modello era moderata (c-statistic nella coorte di validazione interna: 0.75). Un secondo modello di predizione del rischio di morte a 6 mesi in anziani dopo inizio della dialisi [16], sviluppato e validato internamente in coorti più piccole dello stesso registro, mostrava una capacità di discriminazione leggermente inferiore (c-statistic: 0.7).

Q4a: Qual è il miglior metodo alternativo per stabilire il declino funzionale in pazienti anziani e/o fragili con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²)?

4a1. Si raccomanda di utilizzare un semplice score su base regolare per valutare lo stato funzionale di pazienti anziani con CKD di stadio 3b-5d allo scopo di identificare coloro i quali potrebbero beneficiare di una valutazione geriatrica più approfondita nonché di riabilitazione (1C).

4a2. Si raccomanda di utilizzare uno score il più semplice possibile, come ad esempio quelli che includono scale basate sul self-report e test fisici funzionali (sit to stand, gait speed o il 6 minute walk test), in quanto dotati di un potere discriminante comparabile e sufficiente ad identificare pazienti con capacità funzionali ridotte (1C).

Suggerimenti per la pratica clinica

“Su base regolare” implica almeno ogni 6-8 settimane per pazienti in dialisi ed almeno ad ogni visita clinica per pazienti con CKD di stadio 3b-5 che non sono ancora in dialisi. Gli score di fragilità sono interconnessi con lo stato funzionale e possono fornire informazioni aggiuntive durante l'esecuzione ed aiutare il raggiungimento di decisioni condivise sulle opzioni di gestione clinica.

Razionale

La malattia renale cronica è un fattore di rischio indipendente per la compromissione funzionale e la fragilità ed il declino funzionale sono associati con outcomes avversi come l'eccesso di mortalità e l'ospedalizzazione [7]. Esistono anche evidenze che indicano come alcuni interventi possano ridurre il declino funzionale [18]. Diversi strumenti sono stati sviluppati per misurare i vari domini di funzionalità fisica in pazienti con CKD [19]. Questi sono stati categorizzati in misure di laboratorio di compromissione fisiologica, misure della capacità di mobilità e performance che

sono sia “self-reported”, sia ottenute da test e misure di attività fisica. Non esiste tuttavia consenso sullo strumento più appropriato da utilizzare per misurare la funzione fisica in pazienti anziani con CKD avanzata. L’evidenza suggerisce che il declino funzionale in pazienti anziani con CKD può essere fattivamente misurato utilizzando una combinazione di self-reporting e test fisici. Questo tipo di screening può aiutare ad identificare pazienti a rischio che dovrebbero essere ulteriormente valutati da un clinico con esperienza o da un team multi-disciplinare. Le evidenze disponibili indicano che tutti gli score semplici ed i test funzionano ragionevolmente bene, sebbene nessuno possa essere considerato specificamente rilevante per questa particolare popolazione. Le misure di performance fisica self-reported sono semplici, facili da utilizzare, attendibili, con buona consistenza interna e predittività dei confronti di outcome avversi come la mortalità e le ospedalizzazioni. Rimane poco chiaro, tuttavia, quanto siano sensibili nei confronti di cambiamenti nel tempo. I test fisici di mobilità e performance fisica come il Sit to Stand, il gait speed ed il 6 minute walk sono stati validati in coorti che includono pazienti anziani con CKD. Si è visto anche che possiedono una buona affidabilità pre-post ed intra-test, che sono predittivi di outcome avversi e che rispondono ad interventi finalizzati a migliorare lo stato funzionale. Le misure fisiologiche, come per es. il $\text{VO}_2 \text{ max}$, sono invece difficili da incorporare nella pratica quotidiana ed hanno un ruolo limitato in questo contesto.

Q4b: Gli interventi mirati a migliorare lo stato funzionale di pazienti anziani con insufficienza renale (eGFR <45 mL/min/1.73m² o in dialisi) portano benefici?

4b1. Si raccomanda l’esercizio fisico in quanto ha un impatto positivo sullo stato funzionale di pazienti anziani con CKD di stadio 3b o più avanzato (1C).

4b2. Si suggerisce di prescrivere l’esercizio fisico in maniera strutturata ed individualizzata in modo da evitare eventi avversi (2C).

Suggerimenti per la pratica clinica

“Individualizzato” significa che la prescrizione è confezionata sui bisogni e sulle capacità individuali del paziente. Ciò può idealmente essere ottenuto coinvolgendo un fisioterapista clinico che prescriva un mix di esercizi di forza e durata su base regolare nell’ambito delle limitazioni fisiche del paziente. In pazienti in emodialisi, l’esercizio può essere somministrato nel corso delle prime due ore della sessione dialitica. Un follow-up regolare è importante per ottimizzare l’aderenza ed aggiustare l’intensità dell’esercizio. Si può notare una certa evidenza di outcomes positivi legati all’esercizio quando questo deriva da programmi in cui è previsto un coinvolgimento intensivo di team di fisioterapisti motivati. Esiste una minima evidenza che l’incremento della dose dialitica migliora lo stato funzionale in assenza di interventi fisioterapici multidisciplinari o nutrizionali.

Razionale

A causa dell’invecchiamento della popolazione con malattia renale cronica e del conseguente incremento della fragilità in questo gruppo, è importante formulare linee-guida su come mantenere o migliorare lo stato funzionale in popolazioni di anziani con CKD. Questo quesito esplora l’evidenza che concerne quegli interventi che migliorano effettivamente lo stato funzionale in soggetti anziani fragili con CKD avanzata di stadio 3b o più avanzato (eGFR<45ml/min/1.73m²) o in dialisi

cronica. L'evidenza disponibile è consistente nel supportare l'esistenza di un impatto positivo sul benessere fisico, funzionale e psicologico in pazienti con CKD che effettuano esercizio. Pazienti anziani con CKD erano capaci di rispondere all'esercizio con un miglioramento della funzione fisica. Nessuno di questi studi segnalava eventi avversi o negativi, il che è di supporto alla sicurezza e fattibilità dei programmi di esercizio in questo contesto. Tuttavia, tutti i pazienti venivano adeguatamente pre-screenati da un medico prima di partecipare e gli studi erano generalmente piccoli e con un elevato rischio di bias di selezione. Inoltre, è da sottolineare come i programmi di esercizio fossero strettamente monitorati da un team che includeva un fisioterapista e come in molti l'intensità dell'esercizio fosse adattata sulla capacità individuale del paziente. Ciò potrebbe spiegare alcuni dei benefici descritti e l'assenza di eventi avversi. Il gruppo di sviluppo delle linee guida suggerisce quindi che un fisioterapista supervisioni i programmi di esercizio, come parte di un programma multi-disciplinare strutturato.

Q5a: Qual è la migliore alternativa per valutare lo stato nutrizionale di pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²) o in dialisi?

5a1. Si raccomanda di utilizzare il Subjective Global Assessment (SGA) come gold-standard per valutare lo stato nutrizionale di pazienti anziani con CKD di stadio 3b o più avanzato (eGFR <45ml/min) (1C).

5a2. Si suggerisce di utilizzare uno score che includa l'albumina sierica, il BMI, la creatinina indicizzata per superficie corporea ed il Protein Nitrogen Appearance normalizzato (nPNA) per valutare lo stato nutrizionale in pazienti anziani in emodialisi (2D).

Razionale

In pazienti con CKD di stadio 3b o più avanzato (eGFR<45ml/min) si manifestano importanti deficit nutrizionali come conseguenza di difetti metabolici, infiammazione cronica, perdita di appetito, interventi chirurgici ripetuti o episodi infettivi [20]. Ciò potrebbe determinare una condizione di spreco di proteine ed energia ("protein-energy wasting") che è comune in pazienti prossimi a cominciare la dialisi [21]. Un ulteriore deterioramento può manifestarsi dopo l'inizio della dialisi e lo stato nutrizionale rappresenta un forte predittore di sopravvivenza in pazienti dializzati. I pazienti più anziani sono ad elevato rischio di wasting a causa del ridotto appetito e dell'elevata prevalenza di multi-morbidità, isolamento sociale e depressione. In una popolazione dialitica che invecchia, è importante identificare strumenti attendibili e di facile uso che consentano una valutazione di routine dello stato nutrizionale, cosicché pazienti a rischio possano essere presi in considerazione per ulteriori valutazioni e gestioni mirate. E' stato trovato un elevato grado di consenso tra diversi studi sul fatto che l'SGA fornisca una stima accettabile dello stato nutrizionale, sia correlato ad outcomes rilevanti nel paziente (morbidità e mortalità) e sia sufficientemente sensibile per riflettere in maniera attendibile modifiche nello stato nutrizionale. L'SGA è relativamente breve e semplice da effettuare, cosicché può essere utilizzato nella routine. Il gruppo di sviluppo della linea-guida suggerisce l'uso dell'SGA come il gold-standard per la valutazione clinica dello stato nutrizionale. Uno score che includa albumina sierica, BMI, creatinina indicizzata per superficie corporea e nPNA può essere utilizzato per valutare lo stato nutrizionale in pazienti più anziani in dialisi [22] in quanto

questo ha mostrato un accettabile valore predittivo sulla mortalità e miglioramenti dello score sono associati ad outcomes migliori. Una validazione esterna, tuttavia, è non è stata ancora effettuata.

Q5b: Quali interventi sono efficaci nel migliorare lo stato nutrizionale in pazienti anziani/fragili con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²) o in dialisi?

5b.1 Si suggerisce di proporre un programma dietetico strutturato per migliorare lo stato nutrizionale (2C).
--

Suggerimenti per la pratica clinica

- La preservazione dello stato nutrizionale dovrebbe prevalere su qualsiasi altra restrizione dietetica.
- Esiste insufficiente evidenza all'utilizzo di supporti nutrizionali intravenosi (intradialitici) rispetto a supplementazioni orali.
- La correzione dell'acidosi metabolica con supplementazioni orali è sicura ed economica.

Razionale

La malnutrizione e lo spreco di proteine ed energia ("protein-energy wasting") sono prevalenti nei pazienti anziani con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²) e sono associati ad un eccesso di mortalità [20-22]. Si è visto che i miglioramenti nello stato nutrizionale migliorano gli outcomes clinici ma, sebbene sia stata suggerita una varietà di interventi nutrizionali, farmacologici e dialitici, manca una solida evidenza basata su studi randomizzati ben controllati e sufficientemente potenti. I pazienti con CKD avanzata (eGFR<45ml/min/1.73m²) sono spesso sottoposti a diete molto restrittive. Per pazienti anziani, queste restrizioni sono spesso in cima a molti altri fattori che possono potenzialmente compromettere l'intake nutrizionale, come per es. la deprivazione sociale, la compromissione funzionale e cognitiva, la multi-moribidità, i problemi dentari, la depressione e le politerapie. Per tutte queste ragioni c'è incertezza su quale sia il tipo di assistenza nutrizionale ottimale per il paziente anziano con CKD avanzata e c'è necessità di linee-guida basate sull'evidenza per quanto riguarda la prevenzione e gestione della malnutrizione in questo contesto.

La maggior parte degli studi su supplementi nutrizionali per via orale riportano dei miglioramenti statisticamente significativi di diversi parametri nutrizionali tra cui l'albumina sierica e l'SGA. Simili miglioramenti sono stati dimostrati con la nutrizione parenterale intradialitica, sebbene in un trial questo tipo di terapia non conferiva benefici addizionali nei confronti di supplementi orali [23]. La correzione dell'acidosi metabolica con sodio bicarbonato per via orale migliorava l'albumina e/o l'SGA con un buon profilo di sicurezza [24,25]. Studi che testavano altri interventi farmacologici, inclusi l'ormone della crescita ricombinante ed il nandrolone decanoato, risultavano largamente aneddotici. Un solo studio sull'effetto dell'assistenza da parte di professionisti dietologi suggeriva un'associazione indipendente tra un supporto dietologico pre-dialisi di durata superiore a 12 mesi ed una migliore sopravvivenza nel corso del primo anno di dialisi [26]. In generale, la qualità dell'evidenza risultava scarsa, in quanto prevalentemente basata su studi osservazionali singolo-centrici con ridotto numero di pazienti e breve follow-

up. C'erano pochi trials randomizzati e nessun consenso sulla definizione di stato nutrizionale, sui criteri di inclusione o su quali outcomes surrogati fossero rilevanti in questa popolazione. Nessuno studio, inoltre, analizzava l'impatto degli interventi nutrizionali sulla mortalità. Tutti questi fattori rendono difficile stabilire l'effettiva utilità di questi interventi.

Q6: Qual è il beneficio della dialisi nei pazienti anziani e fragili?

6.1 Si raccomanda l'uso di strumenti validati, come indicato nei quesiti Q2 e Q3, per decidere sull'appropriatezza delle varie opzioni per la terapia sostitutiva (vedi Flow chart 1).

6.2 Si raccomanda di discutere sulla possibilità della gestione conservativa nell'ambito del processo condiviso di decisione riguardo alle differenti opzioni di approccio all'uremia terminale (**1D**).

6.3 Si raccomanda l'utilizzo dello score REIN in quanto utile per stratificare il rischio di mortalità nel breve termine/a 6 mesi di pazienti che intendono iniziare la terapia dialitica sostitutiva (**1C**).

Suggerimenti per la pratica clinica

- L'evidenza su questo argomento deriva solo da studi osservazionali.
- I benefici sulla sopravvivenza della dialisi rispetto alla gestione conservativa sono incerti in anziani fragili con CKD di stadio 5.
- L'aspettativa di vita, l'impatto sulla qualità di vita e l'esperienza di essere in dialisi sono concetti difficili da realizzare. E' auspicabile l'uso di strumenti facilmente comprensibili dal paziente per aiutarli a visualizzare questi aspetti e per permettere loro di comprendere meglio le implicazioni delle diverse opzioni di trattamento.
- La valutazione multidisciplinare di pazienti anziani con CKD di stadio 5 dovrebbe includere la funzione cognitiva, la fragilità, le comorbidità ed i fattori funzionali e psicosociali.

Razionale

Il numero di pazienti anziani che ricevono trattamento dialitico è aumentato drammaticamente negli ultimi anni. La mortalità è particolarmente elevata in questa popolazione e ciò è riconducibile, sostanzialmente in parte, all'abbandono della dialisi [27]. Non si conosce l'entità del beneficio sulla sopravvivenza apportato dalla dialisi rispetto alla gestione conservativa in pazienti anziani e fragili [28,29]. Sottoporsi a dialisi ha anche un impatto sulla qualità di vita in quanto il sollievo da alcuni sintomi dell'uremia avviene di solito al costo di oneri significativi per il paziente e per la famiglia. Studi sull'appropriatezza della dialisi in pazienti anziani fragili con parecchie co-morbidità hanno dimostrato ampie discrepanze nelle scelte operate dai clinici, dai pazienti e dai loro tutori. Perciò, questo quesito è stato posto come parte della linea guida per dare aiuto ai pazienti che si confrontano con questa difficile, comune e complessa decisione. Il gruppo di sviluppo della linea guida considera l'evidenza esistente sull'argomento come sufficiente ad indicare che la terapia conservativa rappresenti un'opzione di trattamento perseguibile per il paziente anziano con comorbidità e/o scarso stato funzionale in quanto potrebbe non influenzare in maniera avversa la sopravvivenza o la qualità di vita. Preferire la terapia conservativa alla dialisi potrebbe risparmiare ospedalizzazioni

e migliorare l'accesso alle cure palliative. Tuttavia, l'evidenza in tal senso è basata su soli studi osservazionali molto variabili per dimensioni e qualità. Non esisteva una definizione omogenea di "terapia conservativa". La maggior parte degli studi definiva i pazienti solo in base all'età e la fragilità veniva formalmente analizzata solo in un caso [30].

Ci sono diversi strumenti validati che possono guidare il processo di decisione. La 4-variable Kidney Failure Risk Equation [4] e la Bansal equation [6] (vedi Quesiti 2 e 3) forniscono informazioni sui rischi competitivi di progressione della malattia renale cronica e di morte in soggetti con CKD avanzata (Flowchart 1). Lo score REIN [7] (vedi Quesito 3) fornisce una stima del rischio di mortalità nel breve-termine nel caso in cui si cominci la dialisi. Sono anche disponibili strumenti per assistere il processo decisionale condiviso. Strumenti visivi possono aiutare i pazienti a comprendere meglio i rischi [31].

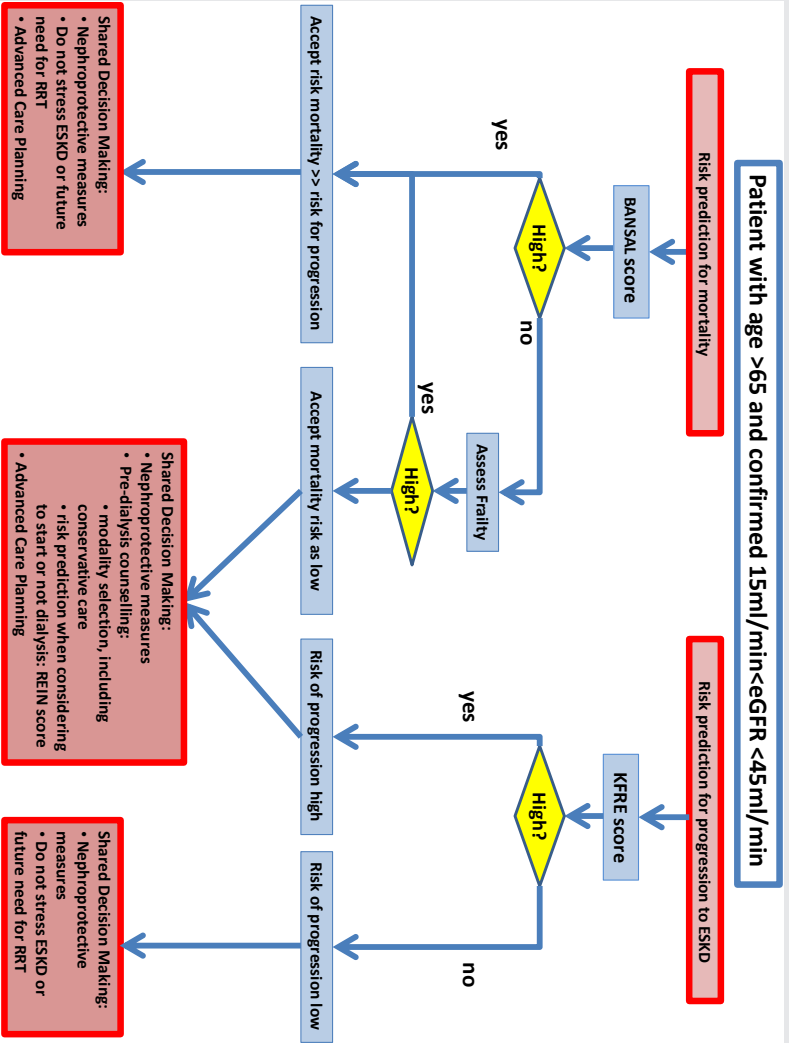
References

1. ERBP: Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45ml/min). Nephrology, Dialysis, Transplantation 2016.
2. van der Veer SN, van BW, Bernaert P, Bolignano D, Brown EA, Covic A, Farrington K, Jager KJ, Kooman J, Macias-Nunez JF, Mooney A, van Munster BC, Topinkova E, Van Den Noortgate NJ, Wirnsberger G, Michel JP, Nistor I: Priority topics for European multidisciplinary guidelines on the management of chronic kidney disease in older adults. *Int Urol Nephrol* 2016;48:859-869.
3. Nagler EV, Webster AC, Bolignano D, Haller MC, Nistor I, van der Veer SN, Fouque D, van BW: European Renal Best Practice (ERBP) Guideline development methodology: towards the best possible guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:731-738.
4. Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, Chodick G, Collins AJ, Djurdjev O, Elley CR, Evans M, Garg AX, Hallan SI, Inker LA, Ito S, Jee SH, Kovesdy CP, Kronenberg F, Heerspink HJ, Marks A, Nadkarni GN, Navaneethan SD, Nelson RG, Titze S, Sarnak MJ, Stengel B, Woodward M, Iseki K: Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;315:164-174.
5. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS: A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305:1553-1559.
6. Bansal N, Katz R, De Boer IH, Peralta CA, Fried LF, Siscovick DS, Rifkin DE, Hirsch C, Cummings SR, Harris TB, Kritchevsky SB, Sarnak MJ, Shlipak MG, Ix JH: Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:363-371.
7. Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP: Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2015;88:1178-1186.
8. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van LF, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-2047.
9. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
10. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH: Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2008;52:653-660.
11. Johnson ES, Thorp ML, Yang X, Charansonney OL, Smith DH: Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:559-565.
12. Li L, Astor BC, Lewis J, Hu B, Appel LJ, Lipkowitz MS, Toto RD, Wang X, Wright JT, Jr., Greene TH: Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;59:504-512.
13. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442-448.
14. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, Walter LC, Mehta KM, Steinman MA, Allon M, McClellan WM, Landefeld CS: Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758-2765.
15. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-495.
16. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, Allot V, Esnault V, Frimat L, Stengel B: A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1553-1561.
17. Painter P, Roshanravan B: The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:615-623.
18. Heiwe S, Jacobson SH: Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;64:383-393.

19. Painter P, Marcus RL: Assessing physical function and physical activity in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:861-872.
20. Johansson L, Fouque D, Bellizzi V, Chauveau P, Kolko A, Molina P, Sezer S, Ter Wee PM, Teta D, Carrero JJ: As we grow old: nutritional considerations for older patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2016.
21. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, Kuhlmann MK, Stenvinkel P, TerWee P, Teta D, Wang AY, Wanner C: Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-1107.
22. Moreau-Gaudry X, Jean G, Genet L, Lataillade D, Legrand E, Kuentz F, Fouque D: A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2014;24:395-400.
23. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, Chauveau P, Combe C, Laville M, Leverve XM: Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583-2591.
24. Verove C, Maisonneuve N, El AA, Boldron A, Azar R: Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2002;12:224-228.
25. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK: Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2119-2126.
26. Slinin Y, Guo H, Gilbertson DT, Mau LW, Ensrud K, Collins AJ, Ishani A: Prehemodialysis care by dietitians and first-year mortality after initiation of hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:583-590.
27. van BW, van de Luijngaarden MW, Brown EA, Michel JP, van Munster BC, Jager KJ, van der Veer SN: Nephrologists' perceptions regarding dialysis withdrawal and palliative care in Europe: lessons from a European Renal Best Practice survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1951-1958.
28. O'Connor NR, Kumar P: Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med* 2012;15:228-235.
29. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M: Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:241-253.
30. Rodriguez V, I, Ortega O, Hinojosa J, Cobo G, Gallar P, Mon C, Herrero JC, Ortiz M, Di GC, Olié A, Vigil A: Geriatric assessment for therapeutic decision-making regarding renal replacement in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2014;128:73-78.
31. Peeters P, van BW, Veys N, Lemahieu W, De MB, De MJ: External Validation of a risk stratification model to assist shared decision making for patients starting renal replacement therapy. *BMC Nephrol* 2016;17:41.

Flowchart 1

Percorso proposto per la gestione di pazienti anziani con CKD avanzata. KFRE score è la 4-variable Kidney Failure Risk Equation (vedi **Quesito 2**). Per il Bansal e REIN score vedi **Quesito 3**.





Italian 2017