

## REGISTRO DELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Antonio Santoro (a), Marcora Mandreoli (b), Elena Mancini (a)

(a) *Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna*

(b) *Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Santa Maria della Scaletta, Azienda USL di Imola (BO)*

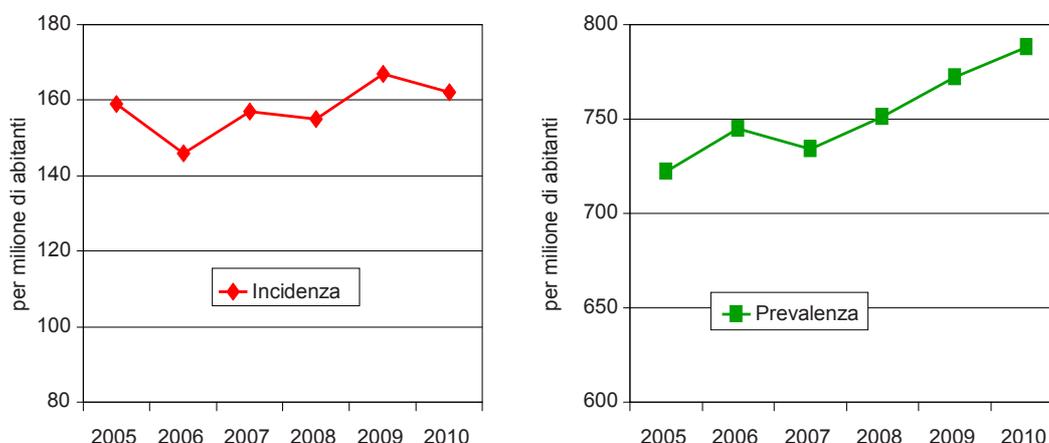
### Premessa

L'insufficienza renale è espressione di una malattia cronica degenerativa (la Malattia Renale Cronica, MRC), che interessa prevalentemente la popolazione adulta. La MRC procede nella sua evoluzione attraverso cinque stadi di gravità che si concludono con la perdita del corretto funzionamento dei reni, portando il paziente alla necessità di dialisi sostitutiva e di trapianto. Gli stadi di malattia sono definiti in base ai valori del filtrato glomerulare; gli stadi 1, 2 sono essenzialmente caratterizzati da un danno cronico di tipo anatomico-strutturale dei reni o da alterazioni urinarie, senza un deficit funzionale renale, mentre gli stadi 3-5 si caratterizzano per la perdita di funzione renale. L'allungamento dell'età media e i progressi nel trattamento delle malattie croniche-degenerative (cardiopatía ischemica, scompenso cardiaco, diabete) così come l'applicazione estensiva di procedure salva-vita (es. l'angioplastica primaria nell'infarto miocardico) hanno fatto sì che la MRC, strettamente legata all'invecchiamento e ad altre patologie croniche, diventasse un emergente problema di salute pubblica. Ogni anno oltre 8.000 individui in Italia iniziano una terapia sostitutiva della funzione renale e solo un numero molto inferiore di loro potrà avere accesso al trapianto renale. I trapianti di rene degli ultimi anni infatti, anche se in aumento, sono stati 1.300-1.500 all'anno (1.536 nel 2011, [http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2271\\_ulterioriallegati\\_ulterioreallegato\\_1\\_alleg.pdf](http://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2271_ulterioriallegati_ulterioreallegato_1_alleg.pdf)). I dati del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT), inoltre, confermano che ogni anno vi è un costante aumento dei pazienti che giungono alla dialisi (nel decennio 2000-2010 la incidenza in dialisi cronica in Italia è infatti passata da 134 a 162 casi per milione di abitanti) (Figura 1). Il numero assoluto dei pazienti in trattamento dialitico cronico oggi in Italia è di circa 43.000 persone ([http://www.sin-ridt.org/web/eventi/RIDT/registro\\_italiano.cfm](http://www.sin-ridt.org/web/eventi/RIDT/registro_italiano.cfm)).

Anche l'incidenza della MRC è in costante aumento sia a livello mondiale sia in Italia. Le conoscenze disponibili provengono da studi campionari sulla popolazione. Negli Stati Uniti d'America i dati della *survey* NHANES che raffrontano due periodi (1988-1994) e (1999-2004), complessivamente mostrano tra questi due periodi un aumento della prevalenza degli stadi 1-4 della MRC da 10% a 13,1% e l'incremento maggiore riguarda i pazienti in stadio 3 (da 5,4 a 7,7%). Secondo gli autori questo incremento di prevalenza della MRC è riconducibile ad un aumento di diabete, ipertensione e IMC (Indice di Massa Corporea) nella popolazione generale (1). Analogamente altri studi riportano una prevalenza della MRC pari al 7,2% in Islanda (studio ICELAND) (2) e al 13% in Cina (3).

Per quanto riguarda l'Italia, al momento non disponiamo di dati epidemiologici con validità su scala nazionale e non possiamo fare un confronto tra periodi diversi per stabilire un trend di malattia. In Italia i due studi con maggiore consistenza nella popolazione generale sono stati condotti uno nella Regione Veneto, che mostra una prevalenza della MRC nel Nord est d'Italia dell'8,5% (4), e uno condotto a Gubbio (anni 1988-1992) che ha evidenziato una prevalenza di MRC stadio 3-5 del 5,7% negli uomini e del 6,2% nelle donne (5). I dati preliminari di uno

studio collaborativo tra Società Italiana di Nefrologia e Associazione dei Cardiologi Ospedalieri ha mostrato una prevalenza di MRC stadi 1-4 dell'8,1% nei maschi e di 7,8% nelle femmine (6).



**Figura 1. Variazioni dei pazienti incidenti e prevalenti in dialisi dal 2000 al 2010 (dati forniti dal Report 2010 del RIDT-Registro Italiano di Dialisi e Trapianto)**

A parte quest'ultimo studio, mancano in Italia dati di incidenza e prevalenza della MRC in fase di terapia conservativa, rappresentativi della popolazione attuale. Un altro limite degli studi citati, è insito nella mancanza di informazioni prognostiche sia sulla progressione di malattia da uno stadio all'altro, sia sugli *outcome* principali (cioè dialisi e decesso), nonché informazioni sulle interrelazioni tra schemi di terapia/target terapeutici ottenuti/prognosi. Esiste quindi un bisogno conoscitivo circa la reale epidemiologia della MRC e sulla sua evoluzione, che potrebbe essere colmato con l'istituzione di un Registro di malattia.

## Razionale

I registri di patologia sono uno strumento importante per disporre di elementi conoscitivi fondamentali come incidenza delle malattie, trend temporali, differenze di genere, di aree geografiche, sopravvivenza ed esiti. Da questi dati discende la declinazione delle politiche di prevenzione e di intervento e la modulazione di vari *setting* assistenziali.

L'insorgenza dell'insufficienza renale cronica, oltre all'età, è legata a fattori di rischio modificabili quali diabete, ipertensione, malattie cardiache, obesità, fumo e alla mancata osservanza di corrette abitudini dietetico-farmacologiche. Pertanto, la risposta più efficace contro una malattia in parte prevedibile e prevenibile consiste nell'intercettare e modificare/trattare i vari fattori intermedi di rischio e di progressione della malattia stessa. Allo stesso modo occorre valutare e implementare tutte le modalità di cura che si sono dimostrate efficaci per ridurre il peso delle complicanze.

In considerazione della larga fascia di popolazione interessata dalla MRC e della carenza di dati epidemiologici affidabili e puntuali, al fine di poter indirizzare una adeguata prevenzione secondaria e terziaria, diventa fondamentale disporre di un quadro epidemiologico puntuale e di un'analisi accurata circa l'impatto dei trattamenti sulla progressione di nefropatia, sulla sopravvivenza, sulla qualità di vita e sui costi.

## Istituzione di registri di pertinenza nefrologica

In ambito nefrologico, così come per altre patologie croniche, può essere vantaggioso per una corretta programmazione sanitaria disporre di Registri di patologia renale, che in questo caso devono comprendere sia i soggetti con MRC ancora in fase conservativa, sia i pazienti già in trattamento dialitico regolare. A livello nazionale e internazionale esistono già esperienze consolidate circa i registri di dialisi (7-9), mentre sono numericamente scarsi i registri della MRC in conservativa (10, 11).

### Registro per la MRC

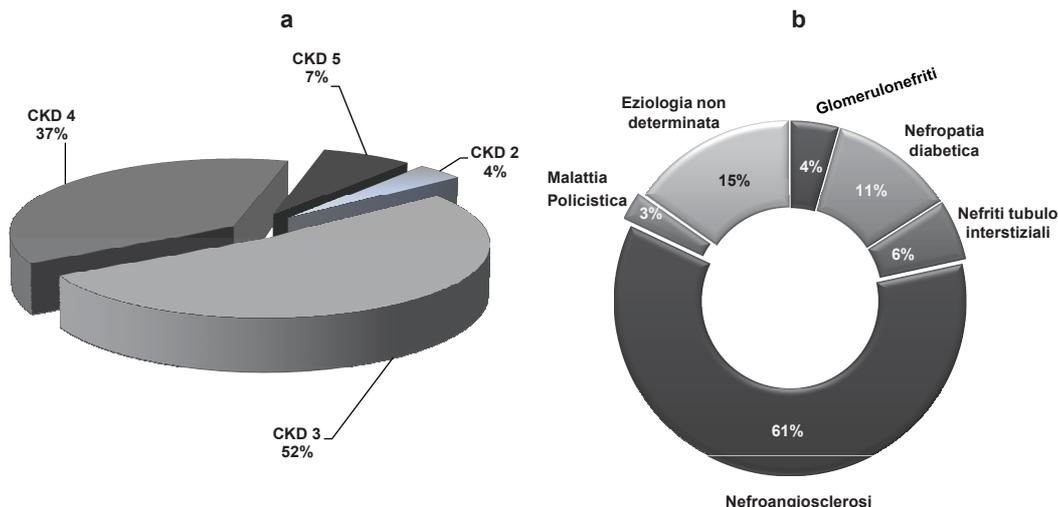
Un registro dedicato alla MRC ha come obiettivo fondamentale la costruzione di un database che possa fornire informazioni:

- di carattere epidemiologico sulla prevalenza della malattia, sulle nefropatie di base che più frequentemente portano alla perdita di funzione renale, sulla prevalenza dei vari stadi di malattia e sulle caratteristiche socio/demografiche dei soggetti affetti;
- sui fattori che maggiormente incidono sul declino della funzione renale nel tempo;
- sui modelli clinico-assistenziali di cura e sugli interventi terapeutici più appropriati ed efficaci;
- sulle patologie co-morbide e come queste incidono sulla traiettoria di declino della funzione renale e sugli *outcome*.

Tutte queste informazioni dovrebbero essere poi trasferite a supporto delle decisioni cliniche e ciò consentirebbe di creare dei CKD (*Chronic Kidney Disease*) *progression tool* da utilizzare sia per migliorare la gestione clinico assistenziale sia per la programmazione sanitaria. Il Registro della MRC potrebbe poi integrarsi del tutto o in parte con la cartella informatizzata del Medico di Medicina Generale (MMG), al quale fornire informazioni e strumenti per delegare la gestione dei pazienti meno complessi e per uniformare la qualità delle cure erogate.

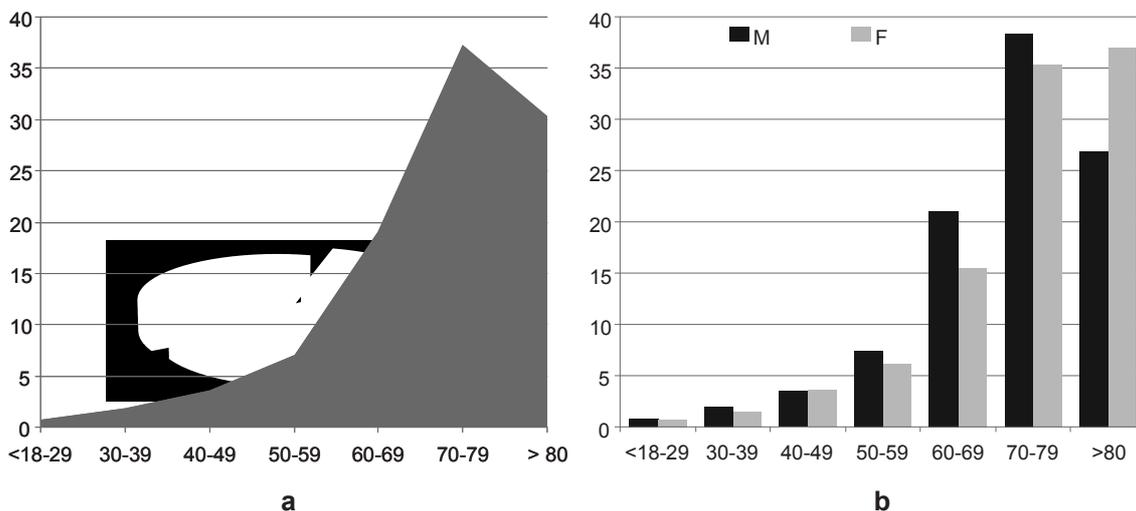
In Emilia-Romagna è iniziato circa 10 anni fa un progetto clinico-assistenziale espressamente rivolto all'intercettazione precoce e alla cura dei soggetti affetti da MRC (programma regionale per la prevenzione dell'insufficienza renale progressiva, <http://www.saluter.it/campagne/campagne-informative-scadute/insufficienza-renale>, attualmente confluito in un registro), basato su una collaborazione nefrologo-MMG e che si avvale di un registro di malattia a valenza regionale (Registro PIRP, Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva), che viene alimentato e mantenuto dai nefrologi di tutte le UO di Nefrologia della Regione, inserendo i dati di pazienti con MRC che affluiscono agli ambulatori di Nefrologia.

Attualmente il Registro contiene le informazioni cliniche, laboratoristiche e di terapia di circa 15.000 pazienti per un totale di circa 53.000 visite registrate. Il Registro ha uno sviluppo longitudinale che consente di valutare le variazioni della MRC nel tempo. Si integra inoltre con i "flussi dei dati amministrativi regionali" (Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO, Mortalità, Farmaceutica e Registro Dialisi Emilia-Romagna) per una accurata valutazione degli eventi e degli esiti. Da questo registro sino ad ora sono state effettuate analisi di epidemiologia descrittiva della malattia, delle principali co-morbidità e dei fattori di rischio (12). Nella Figura 2 vengono riportate la stratificazione per stadi di MRC e le principali nefropatie che hanno portato a MRC.



**Figura 2. Distribuzione dei pazienti incidenti in Registro PIRP rispetto agli stadi 2-5 della MRC (a) e principali nefropatie di base (b) (dati al 31/12/2013 provenienti dal Registro PIRP, Regione Emilia-Romagna)**

Nella Figura 3 viene presentata la distribuzione per fasce di età dei pazienti incidenti e la distribuzione tra maschi e femmine rispetto alle classi di età dei pazienti inseriti nel Registro PIRP. Inoltre sempre analizzando i dati del Registro PIRP, mediante *Classification Tree Analysis*, si è cercato di “costruire il fenotipo” dei pazienti con rapido declino della funzione renale (*fast progressors*) (13). Poiché la MRC riguarda una larga fascia di popolazione, di cui una parte in carico ad altri specialisti o solo al MMG, il Registro dell’Emilia-Romagna, che è su base volontaria, non è riuscito a censire tutti i pazienti con MRC.



**Figura 3. Distribuzione dei pazienti incidenti in Registro rispetto alle decadi di età (a), e per genere (M/F) nelle varie fasce di età (b) (dati al 31/12/2013 provenienti dal Registro PIRP, Regione Emilia-Romagna)**

## Registro per dialisi cronica

I Registri di Dialisi, sia in Italia sia in altri Paesi europei, vantano una esperienza più consolidata e attualmente riescono a coprire la quasi totalità dei pazienti in dialisi cronica. Rappresentano degli strumenti ideali per analisi epidemiologiche nella popolazione dialitica, sulle tipologie dei trattamenti, sulle ospedalizzazioni; consentono analisi longitudinali di follow-up e infine sono utili per ulteriori valutazioni di programmazione sanitaria:

- *Analisi epidemiologiche*

I Registri sono una fonte aggiornata di dati di incidenza, prevalenza e mortalità. Possono pertanto essere utilizzati innanzitutto per analisi epidemiologiche sull'esito principale della malattia renale cronica, cioè l'arrivo al trattamento dialitico sostitutivo della funzione renale. In questo senso il dato di incidenza annuale, cioè il numero dei pazienti affetti da MRC che ogni anno entrano in un regime di terapia dialitica cronica, resta il dato fondamentale da cui trarre informazioni non solo finalizzate alla programmazione sanitaria, ma anche informazioni di ritorno sulla efficacia dei programmi di prevenzione della MRC. A questo dato però il Registro dialisi aggiunge anche tutte le forme diverse di ingresso in dialisi cronica: tra queste vanno registrate ad esempio quelle legate a trasferimenti da una Regione all'altra o quelle legate al fallimento di un precedente trapianto renale che obbliga al rientro in terapia dialitica cronica. Anche queste variabili sono di notevole importanza, perché non monitorabili in altro modo e perché responsabili di un "bisogno" dialitico ulteriore rispetto a quello dato dai soli pazienti nuovi incidenti. Analisi statistiche dedicate permettono poi di rilevare eventuali associazioni fra tali dati e altri parametri, geografici, di centro, di *case mix*, da cui trarre informazioni di ritorno utilizzabili in altre fasi del percorso assistenziale al soggetto uremico.

- *Ospedalizzazione*

I dati dei Registri, incrociati con dati derivanti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera, permettono di analizzare la morbilità, in termini di ospedalizzazione, sia dei malati incidenti al trattamento dialitico, che dei pazienti prevalenti. Informazioni di questo tipo possono poi essere utilizzate per analisi di ordine economico sul costo complessivo della terapia dialitica (derivante dalla somma dei costi relativi al trattamento dialitico cronico e ai ricoveri ospedalieri), ed eventualmente rapportate ad altri esiti clinici sempre ricavabili dai registri quali la sopravvivenza o il grado di autonomia personale.

- *Analisi longitudinali di follow-up*

Riportando i dati/paziente regolarmente aggiornati fino all'*exitus*, i Registri possono essere utilizzati per analisi longitudinali, ricavate dal follow-up dei pazienti, stratificate in funzione delle diverse variabili di interesse. Analisi di questo tipo, stratificate su determinate variabili cliniche oppure di tipologia di trattamento, possono fornire informazioni estremamente utili (indicatori robusti) per il *decision making* dei Nefrologi. Dati quali la patologia di base, l'età all'ingresso in dialisi cronica, la comorbidità, la situazione socio-familiare e altri ancora, regolarmente raccolti dai registri, sono infatti considerabili "parametri predittivi di esito", relativamente sicuri, che, analizzati nel tempo e inseriti in algoritmi specifici potrebbero essere utilizzati per guidare la prescrizione dialitica nell'ottica di migliorare l'*outcome* dei pazienti.

- *Valutazioni di programmazione sanitaria*

I Registri dovrebbero essere considerati validi strumenti informativi anche in tema di programmazione sanitaria, di allocazione e gestione delle risorse (umane e materiali). La conoscenza dell'andamento dell'accesso alla dialisi cronica e della tipologia di utenza

(età media, comorbidità, invalidità, distribuzione territoriale, ecc.) è indispensabile per la pianificazione delle esigenze di posti dialisi, innanzitutto in termini di numero e distribuzione geografica, ma anche di sede (ospedaliera o territoriale), e di tipologia (posti dialisi ambulatoriali classici o posti dialisi attrezzati a terapia sub-intensiva per i pazienti più critici). Solo con una informazione continua, aggiornata e precisa dei “movimenti” della popolazione in dialisi cronica, fenomeno quanto mai dinamico, è possibile un adattamento calibrato delle risorse economiche e umane e una pianificazione documentata degli investimenti finalizzati.

## Costruzione di registri e possibili vie di realizzazione

Per la costruzione di un Registro di MRC “efficace e sostenibile” si deve poter disporre di sistemi che si integrino agilmente con le anagrafiche regionali, con le fonti dei dati clinici (esami di laboratorio e strumentali), con una prescrizione farmaceutica informatizzata, nonché con il flusso dei dati amministrativi regionali, riguardo le ospedalizzazioni e la mortalità. L’integrazione di dati provenienti da varie sorgenti potrebbe essere l’unica via per realizzare un registro esaustivo per coprire una popolazione così vasta.

La realizzazione di un registro nazionale sulla MRC potrebbe avvenire attraverso diverse modalità attuative che possono prevedere o la scomposizione della malattia renale cronica nelle sue fasi di gravità oppure un registro unico di patologia dalla fase di terapia conservativa fino alla terapia sostitutiva.

La prima modalità (scomposizione della MRC nei suoi stadi) si può realizzare attraverso l’istituzione di più registri integrabili tra loro: a) un Registro dedicato alla MRC in fase conservativa dallo stadio 1 allo stadio 5, altrimenti da stadi avanzati come il 3b sino allo stadio 5; b) un Registro relativo alla fase dialitica per tutta la sua intera durata; c) un Registro rivolto alla fase del trapianto di rene e del relativo follow-up.

La seconda modalità potrebbe essere quella di realizzare un unico registro, in cui ciascun paziente possa essere seguito dal momento della diagnosi, attraverso tutte le varie fasi di malattia, e per le diverse modalità di terapia (conservativa, dialitica e trapianto).

Ancora, si possono ipotizzare due modelli di gestione: 1) registri a carattere regionale, ove ogni Regione mantiene e alimenta il proprio Registro, indi si realizza una federazione di tutti registri regionali per farli confluire in un unico registro nazionale; oppure 2) un unico registro nazionale.

## Bibliografia

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
2. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1799-807.
3. Zhang L, Zhang P, Wang F, Zuo L, Zhou Y, Shi Y, Li G, Jiao S, Liu Z, Liang W, Wang H. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis* 2008;51:373-84.
4. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, Marchionna N, Citron L, Bonfante L, Grigoletto F, Tata S, Ferraro PM, Legnaro A, Meneghel G, Conz P, Rizzotti P,

- D'Angelo A, Lupo A; INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in Northeastern Italy: results of the INCIPE Study and Comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1946-53.
5. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: Prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006;70:800-6.
  6. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R e al. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CARHES. *G Ital Nefrol* 2011;28(4):401-7.
  7. Conte F, Cappelli G, Casino F, Postorino M, Quintaliani G, Salomone M, Di Napoli A, Limido A, Mancini E, Nordio M, Pinna A, Santoro D, Alloatti S, Bellinghieri G, Bonadonna A, Bonomini M, Colasanti G, Di Giulio S, Di Iorio B, Di Lallo D, Gaffi G, Gesualdo L, Locatelli F, Piccoli G, Quarello F, Riegler P, Salvadori M, Santoro A, Sparano G, Vasile A; Commissione Nazionale Registro Italiano Dialisi e Trapianto. Italian Registry of Dialysis and Transplantation: 1996-2001 experience. *G Ital Nefrol* 2004;21:561-7.
  8. Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Grönhagen-Riska C, Leivestad T, Simpson K, Pálsson R, Postorino M, Jager K; ERA-EDTA Registry. An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3557-66.
  9. Couchoud C, Lassalle M, Jacquelinet C. REIN Report 2011--summary. *Nephrol Ther* 2013;9 Suppl 1:S3-6.
  10. Navaneethan SD, Jolly SE, Schold JD, Arrigain S, Saupe W, Sharp J, Lyons J, Simon JF, Schreiber MJ, Jain A, Nally JV. Development and Validation of an Electronic Health Record-Based Chronic Kidney Disease Registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:40-9.
  11. Kleophas W, Bieber B, Robinson BM, Duttlinger J, Fliser D, Lonnemann G, Rump LC, Pisoni RL, Port FK, Reichel H, FNDN study group. Implementation and first results of a German chronic kidney disease registry. *Clin Nephrol* 2013;79:184-91.
  12. Santoro A, Mandreoli M. La Prevenzione: Il Progetto Regionale PIRP In: Attività di donazione e trapianto di organi e tessuti in Emilia-Romagna. Resoconto 2007, pag.63-66. Editrice Compositori, Bologna 2008.
  13. Rucci P, Mandreoli M, Gibertoni D, Zuccalà A, Fantini MP, Lenzi J, Santoro A, for the Prevention of Renal Insufficiency Progression (PIRP) Project. A clinical stratification tool for chronic kidney disease progression rate based on classification tree analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;29(3):603-10.